

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-SUD

Année 1978 - N° 500

LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES
Apport des antisérums à l'étude des antigènes
de membrane du tricholeucocyte
et à l'identification de la cellule anormale.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel ESPINOUSE

né le 26 Août 1950

à LYON 4° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554224_0014

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-SUD

Année 1978 - N°

LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES
Apport des antisérums à l'étude des antigènes
de membrane du tricholeucocyte
et à l'identification de la cellule anormale.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel ESPINOUSE

né le 26 Août 1950

à LYON 4° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
N. E. N. 150430
Année 1951 - 52

LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES
Apport des recherches à l'origine des antigènes
de membrane du tricholeucocyte
et à l'identification de la cellule anaplastique



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 20 Septembre 1952
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel ESPINOUSE

né le 28 Août 1920

à LYON 4 (France)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur L. REVOL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Monsieur le Professeur J.E. FAVRE-GILLY

Monsieur le Professeur J.J. VIALA

Monsieur le Docteur J.L. TOURAINÉ

Cette thèse est dédiée
à tous ceux qui me sont chers,

A Sylvie et Pascal

A mes Parents

A Monique

A toute ma famille

A la famille de Sylvie

A tous mes amis

Anotre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. REVOL

Il a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Nous avons pu bénéficier de sa grande expérience et de la valeur de son enseignement au cours d'un an d'Internat passé dans son service.

Nous apprécions ses qualités humaines, sa disponibilité et son accueil toujours bienveillant.

Nous le remercions de nous intégrer dans son équipe et nous l'assurons de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur D. GERMAIN,

Au cours d'un semestre passé dans son laboratoire, il nous a permis d'aborder l'étude de la cytologie.

A travers l'organisation de son service nous avons pu apprécier son esprit de rigueur et ses méthodes de travail.

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir nous juger malgré ses multiples activités. Nous tenons à l'en remercier et à lui exprimer notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J. E. FAVRE-GILLY

Très sensible à la chaleur de son accueil, nous avons pu apprécier ses connaissances et la clarté de son enseignement au lit du malade.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger cette thèse et le prions de bien vouloir trouver ici l'expression respectueuse de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.J. VIALA

Nous gardons le meilleur souvenir du semestre d'Internat passé dans son service. Nous avons admiré la sûreté de son jugement et la précision de son sens clinique. Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail et lui exprimons notre profond respect.

A Monsieur le Docteur J.L. TOURAINE

Il nous a accueilli avec simplicité dans son laboratoire où nous travaillons depuis plusieurs années.

L'étendue de ses connaissances, ses multiples conseils et sa disponibilité constante nous ont permis d'aborder la discipline passionnante de l'immunologie et de réaliser l'ensemble de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression modeste de notre très sincère reconnaissance et de toute notre amitié.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à

Madame le Docteur O. GENTILHOMME

Monsieur le Professeur Agrégé P.A. BRYON

Monsieur le Docteur D. FIERE

pour la valeur de leur enseignement.

Nous remercions tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de
ce travail, tout particulièrement

Madame F. TOURAINE et Monsieur D. SCHMITT.

INTRODUCTION

=====

En 1923 Ewald décrit une forme inhabituelle de leucémie caractérisée par une hyperplasie du tissu réticulaire dans les organes hématopoïétiques et par la présence dans le sang de "cellules réticuloendothéliales". L'évolution en fut rapidement mortelle dans un tableau infectieux. La rate était le principal organe atteint, des infiltrats de cellules anormales étaient retrouvés dans la moelle osseuse et le foie mais il n'existait pas d'adénopathie significative.

Selon les conceptions de l'époque les "cellules réticuloendothéliales" étaient à l'origine des lignées érythrocytaire, granuleuse, monocytaire et lymphocytaire. Ewald considéra ce cas comme une hémopathie maligne liée à la prolifération des "cellules réticuloendothéliales" elles mêmes et le publia sous le terme de "Leukämische Reticuloendotheliose" (Réticuloendothéliose leucémique). La nature exacte du cas rapporté par Ewald a été discutée, certains auteurs en faisaient une "leucémie monocytaire de type Schilling" (Evans : 1942 ; Belding et al : 1955).

C'est en 1958 que Bouroncle et coll. publièrent, sous la dénomination de Leukemic Reticuloendotheliosis (LRE) et en se référant à la publication d'Ewald, une série homogène de 26 patients présentant une hémopathie particulière dont ils affirmaient l'individualité clinique. Représentant environ 2 % des leucémies, cette hémopathie était décrite comme atteignant des adultes essentiellement de sexe masculin. Sur le plan clinique, le début insidieux, la présence presque constante d'une splénomégalie et l'importance des complications infectieuses en étaient les principales caractéristiques. Au point de vue biologique, la pancytopenie et surtout la leuconeutropénie étaient particulièrement fréquentes ; le plus souvent le myélogramme ne retirait pas de moelle. Le critère diagnostique essentiel était la mise en évidence dans le sang et surtout dans la moelle osseuse de "cellules réticulaires primitives" au pourtour serratiforme. Enfin l'évolution apparaissait variable : aigüe, subaigüe ou plus fréquemment chronique.

Bouroncle et coll. proposèrent d'autre part une modification du concept d'Ewald : selon ces auteurs, le système réticuloendothélial était à l'origine dans un premier temps de cellules réticulaires et endothéliales fixées dont la prolifération anormale entraînait une forme aleucémique de réticuloendothéliose. Dans un 2ème temps, les cellules fixées donnaient naissance à des cellules "primitives libres" réticulaires et endothéliales. La prolifération pathologique de ces cellules libres (portant essentiellement sur les cellules réticulaires) était responsable de la LRE. Ultérieurement, les cellules libres se différenciaient en éléments des li-

gnées granuleuse, lymphocytaire ou monocyttaire pour les cellules réticulaires et en éléments de la lignée rouge ou en "clasmatoctes" ("phagocytes libres") pour les cellules endothéliales. Les proliférations malignes à ces niveaux de différenciation entraînaient des leucémies aiguës ou chroniques suivant la maturation des éléments cellulaires.

Déjà les auteurs signalaient la diversité de la terminologie concernant cette hémopathie aux contours "flous". En dehors de la dénomination "LRE" utilisée pour la première fois par Ewald puis par d'autres auteurs entre 1923 et 1958 (Downe : 1939 ; Gray & Taylor : 1953 ; Gosselin & coll. : 1956), des cas semblables à ceux rapportés par Bouroncle et coll. avaient été décrits sous des appellations variées, englobant souvent plusieurs autres affections. Il en est ainsi des réticuloses (Dameshek : 1933 ; Oberling et coll. : 1934 ; Boidin et coll. : 1942 ; Cazal : 1946 ; Israels : 1953), de la lymphose splénomégalyque aleucémique (Croizat & Revol : 1942), de la réticulo-histiocytose maligne leucémique (Hadida et coll. : 1949), de l'histiocytose maligne (Di Guglielmo et coll. : 1953) ou de la leucémie à histiocytes (Belding et coll. : 1955), et des leucémies à monocytes de Marchal (1955) sans oublier les formes spléniques pures "lymphocytémiques et splénocytémiques" de leucémie lymphoïde chronique décrites par Touraine dès 1922.

Malgré la précision de la publication de Bouroncle le manque de critères spécifiques permettant le diagnostic de "LRE" allait retarder l'isolement d'une entité clinique bien définie et comme avant 1958 des appellations fort diverses allaient décrire des cas "authentiques" de LRE, au sens de Bouroncle et coll., mais aussi des affections différentes liées à d'autres proliférations malignes, lymphocytaires ou histiocytaires.

Parmi les auteurs français, nous trouvons ainsi les dénominations : "myelosclérose chronique à forme lymphoïde" (Waitz et coll. : 1963), "myelofibrose lymphoïde" (Duhamel et coll. : 1966), "histiocytopathie" (Boiron et coll. : 1968) ou "leucémie histiocytaire" (Gouygou et coll. : 1971), "réticulose histiocytaire avec myelofibrose" (Albahary et coll. : 1970), leucémie à tricholeucocytes (Flandrin et coll. , 1973).

Quant à la littérature anglosaxonne, outre l'appellation "Leukemic reticuloendotheliosis" employée après Bouroncle par de nombreux auteurs, elle participe à cette terminologie multiple avec les dénominations "neoplastic lymphoid reticulum cell disease" (Mitus et coll. : 1961), "lymphoreticular neoplastic disease" (Schrek et coll. : 1966), "chronic monocytic leukemia" (Rappaport : 1966), "reticu-

lum cell leukemia" (Lee et coll. : 1969), "hairy cell leukemia" (Plenderleith : 1970).

Malgré les difficultés nosologiques, les critères de diagnostic de l'hémopathie décrite en 1958 par Bouroncle allaient cependant se préciser et permettre de la séparer des affections monohistiocytaires ou lymphocytaires avec lesquelles elle était souvent confondue. De nombreux cas cliniques furent rapportés (Lee et coll. : 1969 ; Plenderleith et coll. : 1970 ; Frandrin et coll. 1973 ; Katayama et coll. : 1974). Les études morphologiques (Schrek et coll : 1966 ; Rubin et coll. 1969 ; Trubowitz et coll. : 1971 ; Flandrin et coll. : 1973) précisèrent la cytologie des cellules pathologiques au contour "chevelu" et l'importance de la biopsie de moelle révélant la myelofibrose et l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules malignes. La présence dans leur cytoplasme d'une isoenzyme de la phosphatase acide dont l'activité n'était pas inhibée par l'acide L-tartrique (Yam et coll. : 1971 ; Katayama et coll. : 1972 a) fut rapidement considérée comme de grande valeur diagnostique. La microscopie électronique permit l'étude fine de la structure des cellules malignes caractéristiques par leurs projections cytoplasmiques et la présence dans leur cytoplasme d'une inclusion tubulaire de nature ribosomiale ("large ribosome lamellar complex") (Ghadially et coll. : 1972 ; Katayama et coll. : 1972 b). L'action bénéfique de la splénectomie, déjà signalée par Bouroncle et coll., était retrouvée par la plupart des auteurs, alors que la chimiothérapie apparaissait souvent dangereuse (Lee et coll. : 1969 ; Revol et coll. : 1971 ; Yam et coll. : 1972 ; Catovsky et coll. : 1974 a).

Parallèlement à ces travaux, la terminologie de la maladie se réduisait à "Leukemic reticuloendotheliosis" et à "Hairy cell leukaemia" dont "Leucémie à tricholeucocytes" est l'équivalent français.

Les controverses sur la nature et l'origine de la cellule pathologique ont bien sûr contribué à retarder la reconnaissance de la leucémie à tricholeucocytes comme une entité clinicopathologique. Initialement, la cellule maligne était considérée comme dérivant du système réticuloendothélial (Ewald : 1923) ou comme une cellule primitive réticulaire (Bouroncle et coll. : 1958) pouvant présenter une évolution lymphocytaire ou monocyttaire (Mitus et coll. : 1961). Les remaniements du concept de système réticuloendothélial avec la démonstration du développement séparé des deux lignées lymphocytaire et monocyttaire ont fait se multiplier les études morphologiques, histochimiques et immunologiques pour déterminer si la cellule "chevelue" était un monocyte, un histiocyte (Mitus et coll. : 1961 ; Trubowitz et coll. : 1971 ; Golomb et coll. : 1975 ; Seshadri et coll. : 1976 ; Scheinberg et coll. : 1976)

ou un lymphocyte B (Catovsky et coll : 1974 b ; Haegert et coll : 1974 ; Haak et coll : 1974 ; Debusscher et coll : 1975 ; Golde et coll : 1977) ; d'autres auteurs évoquaient une prolifération mixte de cellules lymphocytaires et monocytaires (Boiron et coll : 1968) ou de cellules ni lymphocytaires ni monocytaires de nature inconnue (Stein et Kaiserling : 1974) ou porteuses d'un marqueur spécifique : récepteur pour le fragment Fc des IgM (Burns et coll : 1977).

Si le poids des arguments est plutôt favorable à l'origine B-lymphocytaire du tricholeucocyte, des controverses subsistent d'autant que l'on n'a pas encore trouvé d'équivalent "normal" à la cellule maligne.

Le terme descriptif de "hairy cell" employé pour la première fois par Schrek et coll . en 1966 et son équivalent français de "tricholeucocyte" ne préjugent pas de l'origine ou de la nature de cette cellule. Même si le caractère "chevelu" de la surface cellulaire n'est pas constant, il nous semble préférable d'utiliser cette dénomination - ainsi que celles de "Hairy cell Leukaemia" et "Leucémie à tricholeucocytes" qui en découlent - tant que l'on ne connaît pas la cellule normale dont la prolifération maligne crée cette pathologie.

Dans la première partie de ce travail, nous présentons les principales données cliniques, morphologiques et biologiques actuelles de la leucémie à tricholeucocytes. 13 cas lyonnais sont rapportés.

Nous exposons dans la deuxième partie les résultats personnels d'une étude des antigènes de membrane des tricholeucocytes grâce à l'emploi d'antisérums :

- la préparation et l'utilisation d'un antisérum hétérologue antilymphocytes B humains (Espinouse et coll : 1978 a) permettent d'affirmer la présence, sur la membrane des cellules anormales, de groupes antigéniques spécifiques des lymphocytes B et non retrouvés sur les monocytes. La spécificité de l'antisérum utilisé prouve l'origine B lymphocytaire des tricholeucocytes étudiés. L'emploi d'un alloantisérum dirigé contre les antigènes "Ia-like" ou HLA - DR" démontre la présence sur les cellules anormales de ce groupe antigénique.

- L'étude des propriétés d'un hétéro-antisérum antitricholeucocytes (Espinouse et coll : 1978 b) confirme la présence d'antigènes spécifiques des lymphocytes B sur les cellules pathologiques et suggère l'existence d'antigènes propres à ces cellules, en cours d'étude actuellement.

PRINCIPALES DONNEES ACTUELLES SUR LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES.

PRESENTATION DE 13 CAS CLINIQUES

LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES : ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

A. ETIOLOGIE

I. FREQUENCE

Maladie rare mais non exceptionnelle, la leucémie à tricholeucocytes (TL) est d'une fréquence exacte difficile à établir en raison des difficultés de diagnostic que nous avons signalées dans l'historique. Les principales séries cliniques font état de 2 % de toutes les leucémies (Bouroncle et coll : 1958 ; Catovsky et coll : 1974 a) ou de moins de 3 % par rapport à l'ensemble des leucémies aigües (Flandrin et coll : 1973).

II. AGE

La majorité des malades ont entre 40 et 60 ans et le maximum de fréquence de la maladie s'observe au cours de la 6ème décade : dans les 135 cas colligés par Jansen et coll (1978) et regroupant 12 cas personnels et 123 cas des grandes séries de la littérature, l'âge moyen était de 52 ans avec des extrêmes allant de 19 à 78 ans. La moyenne d'âge est donc plus basse que dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (Zippin et coll : 1973 ; Revol et coll : 1974 ; Rai et coll : 1975). Il n'y a pas de différence d'âge significative en fonction du sexe.

.../...

III. SEXE

La prédominance masculine est très marquée : la série de Jansen et coll établissait un rapport hommes / femmes de 4,6/1 en accord avec les autres séries de la littérature : 3,7/1 dans les 71 cas de Golomb et coll (1978), 6/1 dans les 118 cas personnels et de la littérature rapportés par Flandrin et coll (1973). Cette prédominance masculine est plus importante que dans la LLC où elle est d'environ 2/1 (Revol et coll : 1974).

IV. FACTEURS ETIOLOGIQUES

Parmi les 12 malades personnels de Jansen et coll., 3 étaient médecins !

B. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET SYMPTOMES INITIAUX.

Le début de la maladie est insidieux et son déroulement le plus souvent chronique, expliquant la longueur de l'intervalle (1 an et plus) entre le début des premiers symptômes et le moment du diagnostic.

Signes cliniques liés à la pancytopenie et/ou à la splénomégalie mais aussi anomalies lors d'examens systématiques constituent les principales circonstances de découverte.

I. SYMPTOMES LIES A LA PANCYTOPENIE

Ce sont les plus fréquents lors du diagnostic :

- Ils sont dominés par les signes fonctionnels de l'anémie (pâleur, faiblesse, fatigabilité, dyspnée d'effort...). Particulièrement fréquents, ces symptômes étaient notés dans 61 % des cas rapportés par Jansen et coll. (1978).

- Un tiers des malades présentent de la fièvre ou des manifestations infectieuses, en particulier des pneumopathies aiguës.

- Un quart environ des patients ont des signes hémorragiques cutanéomuqueux le plus souvent modérés : purpura, épistaxis, gingivorragies...

II. DOULEURS SPLENIQUES

Elles sont fréquentes pouvant constituer le premier signe clinique de la maladie (20 % des cas : Flandrin et coll : 1973) ou être associées aux symptômes précédents. Elles se traduisent par une gêne, une pesanteur ou par des douleurs plus vives au niveau de l'hypochondre gauche.

III. DEPISTAGE PAR EXAMENS SYSTEMATIQUES.

La découverte d'une splénomégalie, d'une neutropénie ou de cellules "anormales" dans le sang périphérique peuvent être à l'origine de la découverte de la maladie. Des pourcentages importants de tels "dépistages" ont d'ailleurs été rapportés par Flandrin et coll (1976) ou Jansen et coll (1978) (27 % dans une série de malades colligés par ces derniers).

C. SIGNES D'EXAMEN

I. LA SPLENOMEGALIE

La splénomégalie est le signe dominant retrouvé dans 90 % des cas, la rate dépassant le rebord costal de plus de 12 cm dans 40 % des cas (Jansen et coll : 1978). Certaines séries cliniques font état de pourcentages plus modérés de splénomégalie : 72 à 78 % pour Naiem et Smith (1974) ou Flandrin et coll (1976). Ces grosses rates expliquent la gêne fréquente ressentie par les malades dans l'hypochondre gauche et les douleurs de périsplénite ou d'infarctus spléniques. Les cas de rupture de rate sont rares.

II. L'HEPATOMEGALIE

L'hépatomégalie est fréquente, notée dans 50 % des cas, et généralement modérée. Elle ne s'accompagne pas le plus souvent de manifestations cliniques (en particulier pas d'ictère).

III. ADENOPATHIES

Elles sont signalées dans 25 à 30 % des cas des grandes séries de la littérature, regroupant des ganglions périphériques et des ganglions profonds : 24 % des 98 cas de la littérature cités par Katayama et Finkel (1974), 28 % des 135 cas de Jansen et coll (1978).

Les adénopathies périphériques sont de petit volume et peu fréquentes : 4 malades sur 55 dans la série de Flandrin et coll. (mais dans 5 cas sur les 6 malades rapportés par Catovsky et coll : 1974 a). Les localisations plus volontiers rencontrées sont axillaires et inguinales.

Il n'existe pas, à priori, d'atteinte signalée des ganglions médiastinaux (Flandrin et coll : 1973). La lymphographie montre parfois des modifications au niveau des ganglions rétropéritonéaux (Düllmann et coll : 1974). Sur 19 lymphographies pratiquées dans la série de Flandrin et coll (1973), des anomalies discrètes étaient notées seulement dans 6 cas. Par contre l'exploration abdominale lors de la splénectomie (et les données de l'autopsie) montrent fréquemment l'envahissement des ganglions du hile splénique (dans tous les cas splénectomisés de Katayama et Finkel).

IV. AUTRES SIGNES D'EXAMEN

En dehors du purpura, des signes cutanés à type d'éruption étaient signalés dans 9 % des 135 cas de Jansen et coll. Dans leur série de 26 cas, Bouroncle et coll (1958) rapportaient 3 cas de lésions infiltratives.

D. SIGNES HEMATOLOGIQUES

I. SANG PERIPHERIQUE

La Pancytopenie est la modification d'emblée la plus marquante au niveau du sang périphérique. La mise en évidence de Cellules Anormales, décrites sous la dénomination "TRICHOLEUCOCYTE" est bien sûr un élément de diagnostic plus spécifique mais elle demande parfois une recherche minutieuse.

1) L'ANEMIE

a) Données numériques

83 % des malades avaient moins de 12 g d'hémoglobine /100 ml et 26 % moins de 8 g dans la série de Jansen et coll (1978). Dans les cas rapportés par Flandrin et coll (1973), près de 50 % des malades avaient entre 5 et 10 g d'hémoglobine.

L'anémie est normocytaire et normochrome. Il est possible d'observer une anisocytose, une poikilocytose et la présence de quelques érythroblastes.

La réticulocytose est basse : 1, 2 % en moyenne pour Flandrin et coll (1973), témoin du caractère essentiellement arégénératif de l'anémie.

b) Mécanismes

L'anémie est liée essentiellement à deux mécanismes :

- l'insuffisance médullaire
- l'hypersplénisme

Quelques cas d'hémolyse transitoire ou chronique ont été rapportés : ce mécanisme d'anémie apparaît peu fréquent dans la leucémie à tricholeucocytes à la différence de ce que l'on observe dans la LLC (Viala et coll : 1975).

. L'insuffisance médullaire de l'érythropoïèse peut être mise en évidence par l'étude de l'incorporation du fer radioactif (^{59}Fe) : aplasie érythroblastique médullaire, sans érythroblastose médullaire et avec stockage intrahépatique du fer (dans les quelques cas étudiés par Flandrin et coll : 1973).

. L'hypersplénisme : la détermination du "pool" splénique de globules rouges (GR) par méthode isotopique a permis à Lewis et coll (1977) d'apprécier l'importance relative des 2 grands mécanismes d'anémie et de prévoir les conséquences de la splénectomie sur l'amélioration de l'anémie. Grâce à cette technique, les auteurs ont montré qu'à volume égal, les rates des leucémies à TL contenaient plus de sang que celles des syndromes myéloprolifératifs et surtout des syndromes lymphoprolifératifs. Par rapport à une rate normale qui contient moins de 5 % du volume sanguin total, (Pettit et coll : 1971 ; Hedge et coll : 1973), les auteurs obtenaient dans les leucémies à TL un pourcentage moyen de 28,1 % du sang total (moyenne sur 10 cas) avec des chiffres allant de 15 à 48 % contre 5 à 32 % pour celles des syndromes lymphoprolifératifs. Quand l'anémie était plus importante que ne le laissait pré-

.../...

sager le pool splénique de GR, il était probable que l'insuffisance médullaire jouait un rôle notable dans sa génèse. L'étude histologique permet de comprendre ces différences du "pool" splénique des GR en fonction de la pathologie en cause : dans les syndromes myéloprolifératifs, l'augmentation du volume de la rate est due à la métaplasie myéloïde avec augmentation des éléments réticulaires et création de larges compartiments de stase. Dans les syndromes lymphoprolifératifs, l'augmentation du volume de la rate est surtout due à l'accumulation des lymphocytes leucémiques alors que les sinus spléniques sont envahis : la quantité de GR contenue dans ces rates est donc plus faible que dans celles des syndromes myéloprolifératifs (Pettit et coll : 1971). Quant à la leucémie à TL l'importance du pool splénique de GR est liée à la formation de pseudosinus et de lacs sanguins comme l'ont bien montrée Nanba et coll (1977).

. L'hémolyse : quelques cas d'hémolyse ont été signalés : Bouroncle et coll (1958) ont rapporté 6 cas d'anémie hémolytique avec réticulocytose, hyperbilirubinémie indirecte, diminution de la durée de vie des GR et test de Coombs positif. Dans leur série de 55 malades, Flandrin et coll (1973) ont mis en évidence une hémolyse chez 2 patients : l'un présentait une hémolyse chronique, confirmée par l'étude isotopique au ^{59}Fe , l'autre avait fait une poussée d'hémolyse transitoire ; le test de Coombs était négatif chez ces 2 malades ainsi que dans les autres cas explorés.

. Il n'a pas été rapporté d'exemple d'hyposidérémie ou d'érythropoïèse inefficace mais les mécanismes de l'anémie dans la leucémie à TL ont été peu étudiés

2) MODIFICATIONS PORTANT SUR LES PLAQUETTES

a) Données numériques :

La THROMBOPENIE est très fréquente : 69 % des malades de Flandrin et coll (1973) et 83 % de ceux de Jansen et coll (1978) avaient moins de $100\,000$ plaquettes/ mm^3 ; dans cette dernière série, 45 % des patients avaient moins de $50\,000$ plaquettes/ mm^3 . Dans l'étude de Flandrin et coll, les malades ayant une splénomégalie importante avaient une thrombopénie plus nette que les patients sans splénomégalie ($50\,000$ plaquettes/ mm^3 pour les premiers contre $100\,000/\text{mm}^3$ pour les seconds). Les études isotopiques montraient la participation de l'hypersplénisme à la thrombopénie : durée de vie raccourcie et séquestration splénique.

b) Fonctions plaquettaires :

L'étude des fonctions plaquettaires montre fréquemment des anomalies qualitatives.

Celles-ci étaient notées dans 8 cas sur les 10 malades testés par Levine et Katayama (1975) :

Le temps de saignement était nettement plus élevé que ne le voulait la thrombopénie dans 4 cas.

L'adhésivité plaquettaire était le plus souvent normale.

L'agrégation était anormale dans 7 cas sur 10 : absence de la deuxième "vague" avec l'ADP, le collagène et l'adrénaline et dans 6 cas absence de toute agrégation avec l'adrénaline. La libération du facteur 3 plaquettaire était le plus souvent diminuée.

En microscopie électronique, la plupart des plaquettes avaient une structure normale mais chez chaque malade les auteurs trouvaient quelques plaquettes contenant des granules de taille géante ou de morphologie inhabituelle.

3) MODIFICATIONS PORTANT SUR LES GLOBULES BLANCS

a) Données numériques (Flandrin et coll : 1973 ; Jansen et coll : 1978)

- La plupart des malades sont leucopéniques : 70 à 75 % ont moins de 5000 globules blancs (GB) /mm³ dont 45 à 50 % en dessous de 3000 /mm³.

- 15 % environ ont une leucocytose normale

- 5 à 15 % des malades ont plus de 10 000 GB/mm³. Parmi les chiffres les plus élevés Bouroncle et coll (1958) ont rapporté un cas ayant 134 000 GB/mm³ et Boldt et coll (1977) ont présenté un malade dont le taux de GB a atteint 80 000/mm³ au cours de son évolution.

- Chez un malade donné le taux de GB/mm³ peut évidemment varier au cours de l'évolution du fait même de sa maladie (exagération de l'insuffisance médullaire ou de l'hypersplénisme, passage massif de TL dans le sang) ou du traitement (chimiothérapie, corticothérapie, splénectomie...).

b) Modifications de la formule : elles sont constantes.

- Neutropénie : c'est le signe le plus marquant relié comme l'anémie à l'insuffisance médullaire et à l'hypersplénisme : le chiffre moyen des polynucléaires neutrophiles (PNN) au moment du diagnostic était de 750/mm³ (allant de la quasi absence à 3200/mm³) dans la série de Flandrin et coll ; 75 % des malades colligés

.../...

par Jansen et coll avaient moins de 1000 PNN/mm³. Il est possible d'observer quelques myélocytes et métamyélocytes.

- Monocytopénie :

Dans 5 cas de leucémie à TL qu'ils avaient étudiés, Seshadri et coll (1976) observaient une monocytopénie profonde (0 à 17 monocytes/mm³) alors que la monocytose était normale ou peu diminuée dans 10 cas de syndromes lymphoprolifératifs "témoins". Ce déficit était aussi observé au niveau des fenêtres cutanées où la réponse monocyttaire était absente ou très diminuée. Burns et coll (1976) ont distingué deux groupes parmi leurs leucémies à TL :

- l'un avec une monocytopénie profonde
- l'autre avec une monocytose subnormale ; dans ce deuxième groupe

les TL apparaissaient plus matures morphologiquement et fonctionnellement que dans le groupe précédent.

Enfin une monocytopénie profonde était retrouvée dans les 12 cas personnels de Jansen et coll alors que Naeim et Smith (1974) et Von Heyden et coll (1975) ne notaient pas cette anomalie chez leurs patients.

- Modifications portant sur les lymphocytes :

Un contingent lymphocytaire assez net est parfois noté sur les examens de routine (en plus de la lymphocytose relative liée à la neutropénie). Nous verrons plus loin que dans ces cas, beaucoup de ces cellules participent en fait à la prolifération maligne aux côtés des cellules décrites cytologiquement comme des TL. (cf. études cytochimiques et immunologiques).

Turpin et coll (1976) ont mis en évidence dans les lymphocytes d'une leucémie à TL des inclusions cytoplasmiques azurophiles (May-Grunwald-Giemsa) apparaissant comme des gros grains en contraste de phase. L'étude en microscopie électronique a montré qu'il s'agissait de structures tubulaires creuses juxtaposées. Ces inclusions n'étaient trouvées que dans les grands et les moyens lymphocytes, jamais dans les petits lymphocytes ni dans les TL. La signification de ces structures décrites dans de multiples affections et même chez des sujets sains (White : 1972 ; Brunning et Parkin, 1975 a) n'est pas connue.

- Présence de tricholeucocytes :

La présence de ces cellules anormales est constante dans le sang périphérique (Bouroncle et coll : 1958 ; Plenderleith : 1970) mais leur nombre est souvent très réduit. Leur recherche minutieuse, le recours à la lèucoconcentration ou au contraste

.../...

de phase permettent toujours la mise en évidence d'au moins quelques TL (Flandrin et coll : 1973).

La proportion de TL parmi les GB varie de presque 0 à 99 %. Elle est généralement d'autant plus haute que le chiffre de GB est plus élevé. Dans la statistique de Jansen et coll, 44 % des malades avaient moins de 1000 TL/mm³, 11 % moins de 100 ; à l'inverse 10 % des malades avaient plus de 10 000 TL/mm³. Si le pourcentage et le nombre absolu des cellules anormales varient d'un malade à l'autre, ils varient aussi au cours de l'évolution chez un patient donné : ainsi le malade de Boldt et coll (1977) avait 10 % de TL sur 2900 GB au début des symptômes de sa maladie et plus de 95 % de TL sur 80 000 GB deux ans plus tard.

4) ETUDE CYTOLOGIQUE DES TRICHOLEUCOCYTES

(Mitus et coll : 1961 ; Flandrin et coll : 1973 ; Catovsky et coll : 1974 a ; Katayama et Finkel : 1974 ;)

a) Aspect au May Grunwald Giemsa (MGG)

La cellule mesure 12 à 20 microns.

La configuration du noyau est variable : ovale (le plus souvent), rond ou parfois réniforme ; des formes en haltère, fer à cheval ou feuille de trèfle sont possibles. Sa position est centrale dans la cellule, souvent un peu excentrée. Sa taille est légèrement supérieure à la moitié de la surface cellulaire. La chromatine est claire et son réseau est très fin. Les caractéristiques du nucléole sont variables : absent ou très peu visible dans la majorité des cas, parfois plus marqué. La membrane nucléaire est épaisse et bien distincte.

Le cytoplasme est étendu, ses limites sont peu distinctes, irrégulières donnant à la cellule un aspect "fragile". La bordure cellulaire apparaît irrégulière, serratiforme, et quelques cellules ont de longues villosités cytoplasmiques : ces caractères sont beaucoup plus nets au contraste de phase mais ils sont bien visualisés aussi dans les colorations utilisées pour révéler l'activité phosphatase acide. La basophilie du cytoplasme est discrète, donnant une teinte gris bleutée et n'est pas très homogène. Dans certains cas, des TL contiennent de gros granules azurophiles (Mitus et coll).

L'aspect des cellules n'est cependant pas uniforme chez un même

.../...

malade ou d'un malade à l'autre :

- dans certains cas les TL se rapprochent des lymphocytes (en particulier des grands lymphocytes) ce qui entraîne deux conséquences : d'une part il peut se poser des problèmes de diagnostic différentiel, d'autre part chez un malade donné, les techniques cytochimiques ou immunologiques détectent un pourcentage plus grand de TL dans le sang périphérique que la cytologie : certaines cellules appartiennent à la prolifération maligne mais "échappent" à l'étude cytologique en raison de leur aspect plus apparenté à la population lymphoïde normale.

- dans d'autres cas, la majorité des cellules pathologiques possède un aspect monocytoïde (quelquefois très marqué) avec un noyau en haltère ou en forme de haricot et un cytoplasme gris bleu abondant au contour irrégulier. Il peut même exister des vacuoles évoquant une phagocytose.

Chez certains de leurs patients, Katayama et coll (1973) ont visualisé en microscopie optique les inclusions cytoplasmiques qu'ils avaient décrites auparavant en microscopie électronique sous la dénomination "ribosome-lamella complexes" (Katayama et coll : 1972 c) (cf : Ultrastructure) : chez trois malades sur onze, ils observaient dans les TL des structures allongées de longueur et d'épaisseur variable et ayant un aspect en "double trait". Flandrin et coll (1973) ont repris l'étude cytologique de 19 cas au MGG et au vert de méthyl pyronine (VMP) et ils ont retrouvé ces inclusions en double trait (pyroninophiles au VMP) dans 11 cas.

b) Etude en contraste de phase

Cette technique est à l'origine de la dénomination "tricholeucocyte" ou "hairy cell" (Schrek et Donnelly : 1966) : elle révèle en effet de nombreux prolongements cytoplasmiques fins et irréguliers ou plus évidents réalisant de véritables villosités. Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries. On n'observe pas de déplacements améboïdes mais des mouvements périphériques des prolongements cytoplasmiques. Le caractère "chevelu" n'est cependant pas spécifique des TL : Katayama et coll (1978) ont rapporté 6 cas de diagnostic erroné de leucémie à TL où il existait des cellules chevelues dans le sang périphérique (3 lymphomes malins avec envahissement sanguin, une LLC, une leucémie prolymphocytaire et une leucémie myélomonocytaire). A l'inverse, le contour irrégulier des TL peut ne pas être marqué et même faire défaut dans beaucoup de cellules (illustrant les limites de la dénomination), en particulier dans les cas où les cellules malignes contiennent de gros granu-

les azurophiles.

II. MOELLE OSSEUSE

1) LE MYELOGRAMME

Il se solde souvent par un échec malgré des ponctions répétées dans divers territoires : les étalements sont presque toujours paucicellulaires. Les lignées, érythrocytaire, plaquettaire et surtout granuleuse sont constamment peu représentées. Les TL sont le plus souvent en nombre réduit aux côtés de lymphocytes et parfois de quelques plasmocytes et mastocytes. L'os est de dureté normale. Le frottis est quelquefois suffisamment riche et monomorphe pour faire porter d'emblée le diagnostic d'hémopathie.

2) LA BIOPSIE DE MOELLE

(Flandrin et coll : 1973 ; Catovsky et coll : 1974 a ; Katayama et Finkel : 1974 ; Vykoupil et coll : 1976).

Elle montre :

- une infiltration diffuse par les TL,
- une hématopoïèse très diminuée,
- une fibrose réticulinique ("myélofibrose lymphoïde" Duhamel et

Guerra : 1966).

Contrastant avec les résultats du myélogramme, la moelle osseuse apparaît hypercellulaire avec peu ou pas d'éléments graisseux. Cette densité cellulaire importante est liée à l'infiltration diffuse de la moelle osseuse par les TL. Ce n'est que dans les stades de début que l'on peut observer des zones infiltrées par les cellules pathologiques (avec une augmentation des fibres de réticuline) entourées de moelle normale et laissant persister d'assez nombreuses cellules adipeuses. Dans quelques cas la moelle peut être très adipeuse simulant une aplasie. Dans les stades plus avancés, l'envahissement est considérable et retrouvé au niveau de tous les territoires prélevés. La structure médullaire normale est effacée, se limitant à quelques îlots érythroblastiques et à quelques mégacaryocytes. Les éléments granuleux sont les plus rares. Des plasmocytes de morphologie normale se rencontrent

parfois en assez grand nombre de même que des mastocytes. Les TL ont sur les coupes un diamètre de 8 à 12 microns. Leurs noyaux, ronds, ovalaires ou légèrement encochés en grains de café, sont plus grands que ceux des lymphocytes ; la membrane nucléaire est nette ; la chromatine est finement réticulée ; les nucléoles, de petite taille, ne sont pas présents dans toutes les cellules. Le cytoplasme est peu visible et étendu : l'espacement des noyaux donne à la coupe un aspect clair, différent de ce que l'on observe dans les autres infiltrats de nature lymphocytaire. Il n'y a pas en général d'images de mitose ni de dystrophie cellulaire. La rareté des mitoses s'explique par le taux de prolifération extrêmement bas des TL : Berg et Brandt (1970) ont montré que moins de 1 % des TL incorporaient la thymidine tritiée.

La coloration à l'argent met en évidence une densification de la trame de réticuline qui forme un réseau à mailles serrées surtout dans les zones où l'infiltration par les TL est la plus importante. Les colorants du collagène montrent l'association d'une fibrose collagène discrète, n'ayant pas le caractère mutilant de la myélofibrose primitive. Cette fibrose médullaire est responsable des ponctions "blanches" lors du myélogramme.

III. RATE

1) SPLENOGRAMME

Flandrin et coll (1973) ont pratiqué cet examen chez 27 malades : ils notaient l'absence de métaplasie myéloïde et un contingent de 60 à 100 % de TL. Des cas de métaplasie myéloïde ont été signalés par Lee et coll (1969) et par Berg et Brandt (1970).

2) ETUDE HISTOLOGIQUE

(Flandrin et coll : 1973 ; Katayama et Finkel : 1974 ; Catovsky et coll : 1974 a).

La fréquence de la splénectomie fait de la rate un matériel histologique important. Dans l'étude de Katayama et Finkel, le poids de la rate (sur 35 cas) variait de 335 à 4000 g et 16 rates sur 35 pesaient plus de 2 kg. La surface de coupe est uniformément rouge foncé. On n'observe pas de masses tumorales délimitées.

Des lésions d'infarctus anciens ou récents sont fréquentes.

La pulpe rouge est infiltrée massivement et de façon diffuse par les TL dont l'aspect est semblable à ceux de la moelle osseuse. Des histiocytes et quelques plasmocytes peuvent se rencontrer au sein de cette infiltration. Les corpuscules de Malpighi sont atrophiques ou absents mais on peut observer des manchons de lymphocytes autour des artères de petit calibre. Les sinus sont difficiles à reconnaître, masqués par l'infiltration. Nanba et coll (1977) ont étudié les modifications des sinus spléniques conduisant à la formation très caractéristique des pseudosinus et des lacs sanguins : la modification la plus précoce était l'adhérence des TL aux surfaces endothéliales ; dans les lésions plus avancées, ils observaient une dégénérescence des cellules endothéliales ; le remplacement de celles-ci par les TL conduisait à la formation des pseudosinus composés par un revêtement de TL et de fibres de réticuline. Pseudosinus et lacs sanguins expliquent le volume de sang important contenu dans les rates de leucémie à TL. Les mitoses sont aussi rares que dans la moelle osseuse et l'on n'observe pas d'érythrophagocytose ni d'atypies cytologiques. La coloration de la réticuline montre parfois une densification de ce réseau surtout dans les zones où l'infiltration par les TL est la plus compacte.

IV. ETUDE HISTOLOGIQUE DES AUTRES ORGANES

1) LE FOIE

(Bouroncle et coll : 1958 ; Plenderleith : 1970 ; Skarin et coll : 1971 ; Katayama et Finkel : 1974)

Le foie est souvent discrètement ou modérément envahi. L'étude histologique des ponctions-biopsies de foie montrent une infiltration des sinusoides et des espaces portés par des TL isolés ou en amas. L'architecture est préservée et le parenchyme n'est pas détruit. Ce n'est que dans les stades évolués que l'on peut observer un envahissement du parenchyme hépatique sous forme d'infiltrats nodulaires (Katayama et Finkel : 1974).

2) LES GANGLIONS

(Catovsky et coll : 1974 a ; Katayama et Finkel : 1974 ; Lennert : 1978)

Nous avons vu précédemment que les ganglions périphériques sont rarement envahis. Parmi les ganglions profonds, l'envahissement peut s'observer

au niveau des ganglions paraaortiques mais il est surtout net pour les ganglions du hile splénique. Le volume des adénopathies est généralement peu important, leur capsule est lisse et la surface de coupe est homogène.

L'infiltration par les TL peut être limitée ou massive, entraînant la disparition de l'architecture normales des ganglions. Cependant le sinus marginal reste en général intact. Dans les stades très avancés, l'infiltration peut atteindre la capsule et même le tissu adipeux avoisinant.

L'envahissement ganglionnaire étant tardif, il permet l'étude des modifications précoces : les premières régions envahies sont les aires "B-lymphocytaires", la localisation initiale la plus typique étant la région située sous le sinus marginal. Lorsque la maladie évolue depuis longtemps, il est possible d'observer une fibrose réticulinique autour des zones infiltrées surtout dans les régions périvasculaires. Deux cas de métaplasie myéloïde ont été rapportés par Lennert. Celui-ci notait dans son étude que l'incidence de la leucémie à TL au cours des biopsies ganglionnaires "de routine" était de 0,4 % des lymphomes non Hodgkiniens.

3) LA PEAU

Katayama et Finkel (1974) signalaient dans leur revue de la littérature 5 cas de lésions cutanées parmi 98 malades. L'infiltration de la peau par les TL n'était prouvée que dans 2 cas (Beachey et coll : 1969 ; Padilla et Soloff : 1971). Dans les 3 autres cas (Bouroncle et coll : 1958), les lésions n'étaient décrites que cliniquement.

V. CYTO ET HISTOCHIMIE

1) ACTIVITE PHOSPHATASE ACIDE

En 1961 Mitus et coll ont montré que les TL possédaient une importante activité phosphatase acide (Goldberg et Barka : 1962 ; Li et coll : 1970 a et 1970 b). Cependant cette activité est retrouvée avec plus ou moins d'intensité dans les cellules pathologiques de diverses proliférations des lignées granuleuse, monocyttaire ou lymphocytaire.

En 1971 Yam et coll ont démontré que l'activité phosphatase acide des TL n'était pas inhibée par l'acide L-tartrique à la différence des autres cellules normales ou pathologiques : cette particularité était liée à la présence dans les TL

d'une isoenzyme particulière de la phosphatase acide (isoenzyme 5). L'activité enzymatique intense et sa résistance à l'acide L-tartrique apparaissaient dès lors comme un élément fondamental du diagnostic de la leucémie à TL.

Katayama et coll (1972 a et 1972 b) confirmèrent ces résultats qui séparaient ainsi la leucémie à TL des autres proliférations lymphocytaires et monohistiocytaires où l'activité enzymatique (lorsqu'elle était positive) était inhibée par l'acide L-tartrique ; dans les cas où les auteurs notaient une résistance partielle au tartrate, l'activité phosphatase acide était nettement moins intense que dans les TL ; ils observaient cependant une activité phosphatase acide résistante au tartrate dans la maladie de Hodgkin et dans un cas d'hyperplasie surrénale.

Si la mise en évidence d'une activité phosphatase acide résistante au tartrate demeure un bon élément de diagnostic, on ne peut pas lui accorder une valeur absolue : Catovsky et coll (1974 a) ont montré que tous les TL n'avaient pas une activité phosphatase acide : seuls 60 % d'entre eux étaient modérément à fortement positifs. D'autre part le prétraitement nécessaire pour étudier l'action du tartrate pouvait diminuer cette activité : dès lors, seuls les TL ayant une forte activité enzymatique étaient "tartrate résistants". Des travaux ultérieurs (Catovsky : 1977 ; Higgy et coll : 1978) ont confirmé que dans certains cas de leucémie à TL, l'activité phosphatase acide était faible voire absente et qu'elle était souvent partiellement inhibée (et quelquefois totalement) par le tartrate. Enfin, une activité phosphatase acide résistante au tartrate était retrouvée par divers auteurs dans des proliférations malignes lymphocytaires ou monohistiocytaires (Catovsky et coll : 1974 c ; Nanba et coll : 1975 ; Löffler et coll : 1976) et même chez des sujets sains ou des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ou de mononucléose infectieuse (Yam et coll : 1972).

2) ACTIVITE ESTERASIQUE

Li et coll (1973) ont montré que les cellules sanguines possédaient au moins deux estérases différentes avec neuf isoenzymes qui pouvaient être séparées par électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Divers auteurs ont essayé, en faisant varier le substrat ou l'inhibiteur, de caractériser telle ou telle population cellulaire :

- les monocytes ont une activité estérasique fortement positive avec l'alpha naphthyl acétate : l'estérase "monocytaire" est inhibée par le fluorure (Braunstein : 1959 ; Yam et coll : 1971b ; Li et coll : 1973).

- les polynucléaires ont une nette positivité avec le naphthol AS-D

chloro acétate, sans inhibition par le fluorure (Gomori : 1953 ; Rozenszajn et coll : 1968 ; Li et coll : 1973).

- Le naphthol AS ou AS-D acétate permet de révéler l'activité estérasique d'un plus grand nombre de cellules : réaction fortement positive et inhibée par le fluor pour les monocytes, réaction moins intense et non inhibée pour les granuleux et les lymphocytes (Hayhoe et coll : 1964 ; Daniel et coll : 1971).

L'application de ces réactions aux TL donnent des résultats variables, négatifs ou non spécifiques : avec l'alpha naphthyl acétate, Schnitzer et Kass (1974) ont trouvé dans les TL étudiés une activité estérasique non spécifique (non inhibée par le fluorure) ; l'utilisation du naphthol AS-D chloroacétate ou du naphthol AS acétate donne des réactions négatives ou faiblement positives (et non inhibées par le fluorure) dans les TL (Trubowitz et coll : 1971 ; Yam et coll : 1972).

Higgy et coll (1977) ont essayé d'appliquer l'étude des activités "estérases" aux lymphocytes : l'utilisation de l'alpha naphthyl butyrate comme substrat leur a permis d'obtenir des réactions différentes suivant la nature de ces cellules :

- les lymphocytes T avaient une positivité localisée et dense : 1 à 4 gros granules.
- les lymphocytes B étaient négatifs
- les cellules "nulles" avaient une positivité à grains dispersés.

L'utilisation de ce type de réaction a permis à ces mêmes auteurs (1978) d'obtenir un marquage caractéristique des TL : mélange de fins granules dispersés et de granules plus gros sans inhibition par le fluorure. Dans 20 cas de syndromes prolifératifs "témoins" (LLC, leucémie aigüe lymphoblastique, syndrome de Sezary, lymphome malin, leucémie monocyttaire aigüe) cet aspect n'était retrouvé que dans 2 cas et au niveau d'un petit nombre de cellules : la cytochimie des cellules malignes de ces syndromes reflétait toujours celle de leur lignée d'origine. Il est possible que l'estérase des TL soit une isoenzyme particulière comme l'isoenzyme 5 de la phosphatase acide. Dans 10 cas de leucémie à TL, les auteurs ont noté une bonne corrélation entre le pourcentage des cellules ayant des récepteurs pour le fragment Fc des Immunoglobulines M (Burns et coll : 1977) et celui des cellules présentant l'activité estérasique particulière des TL. Cette bonne corrélation était aussi retrouvée avec le pourcentage des cellules portant une chaîne légère donnée d'immunoglobuline de surface. Il n'y avait par contre pas de corrélation entre le nombre de cellules présentant une activité phosphatase acide résistante au tartrate et le nombre de cellules possédant les marqueurs précédents (Dans 5 des 10 cas, les TL avaient

même une activité phosphatase acide très faible ou complètement inhibée par l'acide tartrique). Dans tous les cas, le pourcentage de TL déterminé par l'activité estérasiq ue qui leur est propre ou par l'étude de leurs immunoglobulines de surface, était supérieur au pourcentage de TL établi par l'examen cytologique : le nombre de cellules participant à la prolifération maligne est nettement plus important que le nombre de TL morphologiquement typiques (ces résultats rejoignent les constatations de Cawley et coll : 1978).

3) AUTRES REACTIONS CYTOCHIMIQUES

- Dans la moitié des cas, les TL contiennent de fins granules PAS positifs, moins souvent le marquage est diffus et faiblement positif.

- L'activité -peroxydase-(myéloperoxydase) est négative. Reyes et coll (1978) ont mis en évidence dans les TL une peroxydase distincte située dans le réticulum endoplasmique et absente de l'appareil de Golgi et des lysosomes ; cette activité n'était pas détectée dans les lymphocytes mais elle était semblable à celle que les auteurs observaient dans le réticulum endoplasmique des macrophages tissulaires et des monocytes activés in vitro.

- Avec le noir Soudan, les TL ne sont pas marqués ou contiennent quelques granules (Mitus et coll : 1961)

- L'activité beta glycuronidase est très basse ou négative (Löffler et coll : 1976)

- Le bleu de toluidine ne révèle pas de métachromasie (Trubowitz et coll : 1971)

- La coloration au vert de methylpyronine montre une "pyroninophilie" encore plus faible que dans les LLC (Mitus et coll : 1961)

- Il n'ya pas de réduction du nitrobleu de tetrazolium ni d'activité lysozyme - (Catovsky et Galton : 1973).

4) PHOSPHATASES ALCALINES LEUCOCYTAIRES (PAL)

Divers auteurs ont mentionné des scores élevés de PAL dans les polynucléaires neutrophiles de patients atteints de leucémie à TL : Katayama et Finkel (1974), Rosenszajn et coll (1976) , Hayhoe et coll (1977) . Ces derniers, de même

que Burns et coll (1976) ont remarqué que dans tous leurs cas typiques de leucémie à TL le score des PAL était élevé alors que ce score était plus bas (dans les limites de la normale) dans les leucémies à TL qui possédaient par ailleurs quelques atypies. Le taux élevé des PAL n'a pas d'intérêt particulier dans le diagnostic puisque de tels scores augmentés ont été observés dans des LLC et des leucémies aigües lymphoblastiques (Hayhoe et Quaglino : 1958 ; Hayhoe et coll : 1964).

VI. ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

1) MICROSCOPE ELECTRONIQUE A TRANSMISSION

(Guadially et coll : 1972 ; Katayama et coll : 1972 c ; Daniel et Flandrin : 1974 ; Catovsky et coll : 1974 a).

Les noyaux des TL sont ronds ou ovalaires. Leur chromatine est condensée à la périphérie et un petit nucléole s'observe dans quelques cellules. La membrane nucléaire est bien distincte et il existe de nombreux pores.

La principale caractéristique du cytoplasme est la présence de villosités irrégulières pouvant atteindre 4 microns de longueur. L'appareil de Golgi est bien développé ; les mitochondries, les vésicules et les ribosomes libres sont nombreux. Des faisceaux de fibrilles apposées à la membrane nucléaire peuvent être observés de même que de courts fragments d'ergastoplasme.

Il est possible de mettre en évidence dans certains cas une "structure cytoplasmique granulo-lamellaire" (Daniel et Flandrin) : il s'agit d'un "tube" dont la paroi est constituée de manchons concentriques (3 à 5 le plus souvent) donnant un aspect de lamelles parallèles en coupe longitudinale (cf : le "double trait" en microscopie optique) et de spirale arithmétique en coupe transversale. Des granules "ribosome like" sont régulièrement dispersés entre les lamelles. L'intérieur du "tube" est en communication avec le cytoplasme et contient les mêmes organelles.

Une telle structure a été décrite dans la littérature sous diverses dénominations : "granule-lamella complex" (Katayama et coll : 1972 c), "ribosome-lamella complex" (Katayama et coll : 1972 c ; Brunning et Parkin : 1975 b).

On a voulu donner à cette structure une importance diagnostique aussi grande que celle des bâtonnets d'Auer dans les leucémies aigües myéloblastiques. En fait cette inclusion fait partie des "structures associées au réticulum

endoplasmique" (Stefani et coll : 1977) de type cylindrique et elle a été décrite dans la LLC (Zucker-Franklin : 1963 ; Anday et coll : 1973 ; Brunning et Parkin : 1975), la leucémie monocyttaire, la macroglobulinémie de Waldenström (Brunner et Parkin:1975b) et dans des lymphomes malins (Anday et coll : 1973).

La technique du "freeze et ching", qui minimise les artéfacts, rend surtout marquant les nombreux prolongements cytoplasmiques (Burns et Hoak : 1973). La structure elle-même de la membrane est normale.

2) ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (Scanning)

Polliack et coll (1973) ont analysé l'ultrastructure des lymphocytes et des monocytes normaux par cette technique : les lymphocytes sont de forme sphérique et sont caractérisés par des surfaces lisses ou villeuses de complexité variable ; les monocytes sont plus grands, ils ont peu de microvillosités et leur membrane présente des "crêtes" et de larges plis. Les cellules leucémiques conservent en général les mêmes aspects que la cellule d'origine (Polliack et coll : 1974 a et 1974 b).

Deegan et coll (1976) ont observé plusieurs aspects au niveau des TL : certains ont une surface villeuse (caractéristique plutôt attribuée aux lymphocytes B), d'autres ont une surface plissée évoquant celle des monocytes, enfin quelques cellules ont une association de ces deux aspects.

Golomb et coll (1975) dans les 8 cas étudiés ont trouvé des caractéristiques de la surface des TL qui rapprochent plutôt ces derniers des monocytes : plis à bases larges, crêtes et même "membranes ondulantes", rareté des microvillosités ; 3 cas présentaient des caractères à la fois des lymphocytes et des monocytes. Les aspects observés étaient constants et uniformes, suggérant qu'ils n'étaient pas liés à la technique employée ou au cycle cellulaire (Porter et coll : 1973).

Schnitzer et Hammack (1974) ont trouvé une majorité de TL ayant l'apparence des lymphocytes B quant à leurs caractéristiques de surface alors que Polliack et coll(1974c) rattachaient les TL plutôt aux monocytes. Ces derniers auteurs notaient une bonne corrélation entre le pourcentage de TL du sang périphérique déterminé par la cytologie et la cytochimie et le pourcentage de TL établi par le scanning.

E. DONNEES BIOLOGIQUES

Elles ne montrent que peu de modifications et sont dépourvues de spécificité.

I. LES FONCTIONS HEPATIQUES

Elles sont le plus souvent normales mais il peut exister une élévation des phosphatases alcalines et/ou de la 5'nucléotidase, peut être en relation avec l'infiltration périportale du foie (Catovsky et coll : 1974 a).

II. L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES

Elle n'est souvent pas modifiée. Le taux de gammaglobulines est normal ou modérément augmenté, rarement diminué. L'existence d'une gammopathie monoclonale a été exceptionnellement rapportée : Düllmann et coll (1974) et Golde et coll (1977 a). Ces caractéristiques s'opposent donc à ce que l'on observe dans la LLC.

III. AUTRES DONNEES DE LABORATOIRE

On n'observe pas de perturbations nettes des électrolytes, du taux d'urée, des folates, de la vitamine B₁₂, de l'acide urique. La vitesse de sédimentation est normale ou augmentée. Conformément à l'absence d'activité-lysozyme dans les TL, le taux de lysozyme sérique est à la limite inférieure de la normale ou diminué (Catovsky et coll : 1974 a). De même Berg et Brandt (1970) ont noté une concentration normale de lysozyme urinaire.

F. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

I. L'EVOLUTION

L'évolution de la leucémie à TL est le plus souvent chronique. Les

premiers cas d'évolution aigüe, rapportés par Gosselin et coll (1956) et Bouroncle et coll (1958) ont été considérés avec scepticisme quant à l'exactitude du diagnostic initial de leucémie à TL. (Burke et coll : 1974 ; Catovsky et coll : 1974 a). Cependant des cas authentiques de leucémie à TL peuvent présenter une évolution rapide comme l'ont montré Flandrin et coll (1976) et Catovsky (1977).

Les statistiques faites sur les plus grandes séries récentes font état de médianes de survie de 3 ans environ (Flandrin et coll : 1976 ; Catovsky : 1977 ; Jansen et coll : 1978) ce qui est moins bon que dans la LLC (Revol et coll : 1974 ; Rai et coll : 1975). Jansen et coll ont étudié la survie de 74 patients : la médiane de survie était de 30 à 36 mois après le diagnostic et de 54 à 60 mois après le début des symptômes. Mais des survies prolongées (au delà de 10 ans) sont connues depuis longtemps et fréquemment signalées dans la littérature : 14 ans et 18 ans parmi les malades de Wiedermann et coll (1978) ; 21 ans parmi ceux de Bouroncle et coll (1978).

Dans leur travail, Jansen et coll (1978) ont étudié l'influence sur le pronostic de divers paramètres (en dehors des méthodes thérapeutiques qui seront discutées plus loin) : sexe, âge, taux d'hémoglobine, nombres de globules blancs et de plaquettes, tailles de la rate et du foie, présence de ganglions, ponctions "blanches" au myélogramme. Les seuls paramètres retenus par ces auteurs étaient le taux d'hémoglobine (un niveau très bas était de plus mauvais pronostic) et le sexe : plus de femmes que d'hommes en vie au bout de 5 ans d'évolution. Cependant ces paramètres n'avaient qu'une valeur de pronostic assez faible au point de vue pratique. Flandrin et coll (1976) trouvaient une survie plus longue chez les femmes et chez les malades sans rate palpable et plus courte chez les patients présentant une neutropénie sévère.

II. LES COMPLICATIONS

Les complications sont essentiellement dues à la pancytopénie (et non pas au déficit immunitaire comme dans la LLC). Les conséquences de celle-ci sont responsables de la quasi totalité de la mortalité.

1) Les infections

Elles représentent la première cause de morbidité et de mortalité : dans la statistique de Bouroncle et coll (1978) les infections étaient responsables de 54 % environ des décès (44 % étaient dus à des infections bactériennes, 5 % à des mycoses, 3,1 % à l'association des deux et 1,6 % à la tuberculose) ; dans leur série

.../...

de 131 malades, Marie et coll (1977) ont observé une responsabilité de l'infection dans la mortalité dans 90 % des cas.

- Les principales infections rencontrées sont des septicémies et des pneumopathies. Beaucoup d'autres localisations peuvent s'observer : infections urinaires, hépatites virales (peut être en relation avec la fréquence des transfusions), méningites, abcès divers, lésions muqueuses infectées avec ulcérations nécrotiques... Des épisodes de fièvre prolongée non documentée au point de vue bactériologique sont fréquents (30 % des patients de Bouza et coll : 1978)

- Les agents infectieux les plus fréquents sont des bactéries : les Gram + (Staphylocoque) sont rarement en cause, il s'agit le plus souvent de Gram - en particulier *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Il est rare d'observer des germes du groupe *Klebsiella* - *Serratia* - *Enterobacter*. Des infections à mycobactéries atypiques ont été rapportées (Manes et Blair : 1976) mais il apparaît surtout important de souligner l'incidence de la tuberculose dans la leucémie à TL comme l'ont montré les travaux récents (Marie et coll : 1977). Dans leur série de 131 malades Marie et coll ont observé 7 cas de tuberculose prouvée bactériologiquement. Il s'agissait de patients présentant essentiellement une fièvre au long cours. Le diagnostic a été permis grâce à la laparoscopie ou à la laparotomie et dans 2 cas par l'étude de ganglions cervicaux. Quatre autres patients ont vu leur fièvre diminuer sous un traitement antituberculeux entrepris à l'aveugle. Enfin les auteurs soulignaient que 35 % des patients étaient décédés à l'occasion d'un épisode fébrile résistant aux antibiotiques usuels.

- Les agents fongiques (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*...) sont surtout responsables d'infections "opportunistes". Des cas d'histoplasmoses ou d'infections à *Pneumocystis carinii* sont rapportés dans la littérature.

- Golomb et coll (1978) et surtout Bouza et coll (1978) ont analysé l'incidence des complications infectieuses en fonction de divers paramètres :

. Il n'y avait pas de différence selon l'âge ou le sexe

. Il existait une bonne corrélation entre l'infection et le degré de neutropénie : Bouza et coll trouvaient une moyenne de (408 ± 137) polynucléaires neutrophiles (PNN)/mm³ dans le groupe "infecté" et (2408 ± 338) /mm³ dans le groupe non infecté. Golomb et coll notaient un pourcentage d'infections bien supérieur chez les patients ayant moins de 500 PNN/mm³ que chez ceux ayant plus de 500 PNN/mm³ (45 % contre 19 %).

. Il existait une forte corrélation entre l'infection et la corticothérapie : les malades traités par les corticoïdes faisaient nettement plus de complications

infectieuses (avec intervention fréquente des agents fongiques). Il était bien sûr difficile de séparer l'influence de la neutropénie de celle des corticoïdes.

. Le rôle de la splénectomie sur la fréquence des infections était net pour les malades personnels de Bouza et coll : les infections étaient beaucoup moins fréquentes après la splénectomie (et elles s'observaient alors surtout dans la période post opératoire). Dans la majorité des cas il existait une augmentation substantielle du taux des PNN. Cette influence bénéfique était retrouvée dans les cas de la littérature revus par les auteurs.

. Bouza et coll n'ont pas trouvé de relation nette entre l'incidence des infections et la chimiothérapie ni de relation avec la durée d'évolution de la maladie. Pour beaucoup d'auteurs cependant, la chimiothérapie aggrave la pancytopenie et en particulier les risques infectieux.

. La monocytopenie intervient peut être comme un facteur favorisant (en particulier pour la tuberculose ?)

. A la différence de la LLC, il n'y a pas d'hypogammaglobulinémie.

2) Les complications hémorragiques

Elles sont liées à la thrombopénie (à laquelle se surajoutent des anomalies qualitatives comme nous l'avons vu dans l'étude du sang périphérique). Elles se caractérisent le plus souvent par des manifestations assez discrètes, rarement au premier plan de la scène clinique : purpura cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies... Cependant des hémorragies viscérales graves interviennent dans 15 % environ de la mortalité (Bouza et coll : 1978). On peut en rapprocher les rares cas de rupture de rate (3 % de la mortalité : Bouroncle et coll 1978)

3) L'anémie

L'anémie dont nous avons signalé la fréquence et l'intensité dès le début de la maladie, demeure bien sûr un élément marquant de la symptomatologie, nécessitant parfois des transfusions répétées.

4) Les autres complications sont rares

. En dehors d'un cas rapporté par Mitus et coll (1961), le développement d'un lymphome de haute malignité ne s'observe pas.

. Plenderleith (1970) a rapporté un cas d'envahissement méningé en fin d'évolution.

. Il est classique de noter l'absence de complications liées à un déficit du système immunitaire (à la différence de la LLC). Quelques anémies hémoly-

tiques ont été rapportées (parfois avec test de Coombs positif : Bouroncle et coll 1958). On peut signaler aussi que dans leur série de 82 patients, présentée en 1978, Bouroncle et coll ont observé 3,1 % de mortalité par cancer de l'intestin. D'autres cas d'association avec des cancers ont été observés (cancer cutané récidivant chez un malade de Schnitzer et Kass : 1974).

G. LES PROBLEMES DE DIAGNOSTIC DE LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES

L'évolution des connaissances sur la leucémie à Tricholeucocytes a beaucoup modifié les conditions du diagnostic de la maladie. Décrite initialement aux côtés d'autres syndromes prolifératifs des lignées lymphocytaire ou mono-histiocytaire, elle s'en est isolée progressivement et est apparue comme une entité pathologique. Son diagnostic, évoqué cliniquement le plus souvent devant une pancytopenie avec splénomégalie sans adénopathie marquée, est avant tout morphologique.

Le noyau ovale ou parfois réniforme en position légèrement excentrée dans une cellule de 12 à 20 microns, la chromatine à réseau fin et le nucléole peu visible, le cytoplasme étendu, gris bleuté au contour irrégulier constituent les principales caractéristiques de l'étude cytologique. Pour l'histologie, il convient d'insister (en dehors de l'aspect morphologique des cellules malignes) sur le caractère diffus de l'infiltration, la fibrose réticulinique, l'espacement des noyaux, l'absence de mitoses, de formes "blastiques" et de dystrophies cellulaires ; cet aspect histologique, qui fait porter le diagnostic au niveau de la moelle osseuse, est particulièrement typique au niveau de la rate où l'on trouve aussi les pseudosinus caractéristiques : dans les 6 cas de diagnostic erroné de leucémie à TL rapportés par Katayama et coll (1978), le diagnostic a été redressé grâce à l'étude histologique de la rate (à postériori, il existait cependant des atypies morphologiques ou cytochimiques qui auraient dû faire hésiter à porter le diagnostic de leucémie à TL).

Nous avons vu l'apport des techniques cytochimiques et les réserves concernant leur spécificité. L'étude de l'activité-phosphatase acide est simple à réaliser au niveau du sang périphérique (surtout s'il existe une hyperleucocytose) ou du myélogramme ; elle demeure un bon élément d'orientation lorsqu'elle donne une réaction caractéristique mais sa négativité ou ses atypies ne peuvent faire rejeter le diagnostic de même qu'une réaction positive et résistante au tartrate peut s'observer dans d'autres proliférations. L'étude de l'activité-estérase-peut être intéressante pour différencier des TL atypiques d'éléments de la lignée mono-histiocytaire ; là

encore la réaction doit donner des résultats nets pour être un apport au diagnostic. La mise en évidence d'autres activités cytochimiques n'intervient guère dans l'établissement du diagnostic qui demeure essentiellement MORPHOLOGIQUE. Enfin ce diagnostic ne nécessite pas le recours à l'ultrastructure.

Au stade de la clinique, la découverte d'une pancytopenie peut évoquer une aplasie. L'association presque constante à une splénomégalie peut orienter vers toutes les étiologies des grosses rates avec hypersplénisme ou vers une myélofibrose primitive (ou d'une autre origine) d'autant que l'on peut retrouver quelques érythroblastes dans le sang périphérique et un certain degré d'anisocytose et de poikilocytose (ces anomalies sont cependant moins marquées que dans la myélofibrose où il existe d'autre part une myélémie et une leucocytose souvent élevée). La biopsie de moelle élimine facilement ces différents diagnostics. Il existe deux situations peu fréquentes où le diagnostic est un peu moins évident : l'envahissement de la moelle par les TL peut être modéré et s'associer à une réaction myéloïde, pouvant simuler un syndrome myéloprolifératif (d'autant qu'il est possible d'observer une métaplasie myéloïde lors du splénogramme) ; ou bien la moelle peut être très adipeuse et évoquer une aplasie. Mais dans ces deux cas, l'étude de la moelle osseuse révèle la présence de cellules anormales du type TL et permet le diagnostic.

En fait les difficultés de diagnostic sont liées aux nuances morphologiques du TL par rapport à l'aspect typique qui ne pose guère de problèmes : selon la morphologie plus franchement lymphocytaire ou plus franchement monocytaire du TL, on est amené à évoquer d'autres proliférations malignes de ces 2 types cellulaires.

1) Les hémopathies lymphocytaires

a) La LLC et les syndromes lymphoprolifératifs voisins

Leur présentation clinique (Revol et coll : 1974 ; Stacher et coll : 1976) est souvent différente de celle de la leucémie à TL : fréquence de l'atteinte ganglionnaire, de l'envahissement sanguin, de l'hypogammaglobulinémie... Mais divers éléments caractéristiques peuvent manquer dans la LLC ou à l'inverse s'observer dans la leucémie à TL et l'apport de la clinique au diagnostic différentiel peut donc être pris en défaut dans les tableaux moins typiques de ces 2 types de prolifération.

L'examen cytologique dans la LLC (Schrek et coll : 1970) révèle

une population assez uniforme de petites cellules à cytoplasme réduit et noyau rond contenant un petit nucléole et une chromatine grossièrement densifiée. A l'inverse, en présence de TL "lymphocytoïdes", on observe une hétérogénéité des cellules anormales : l'étude attentive montre que certaines de ces cellules ont un aspect moins "lymphocytaire", se rapprochant de la morphologie typique du TL et permettant de suspecter le diagnostic qui sera confirmé par l'histologie. Celle-ci révèle dans la LLC (Lennert : 1978) une infiltration nodulaire, (avec une "densité" cellulaire plus grande que dans la leucémie à TL), la présence de "lymphoblastes" et de "prolymphocytes" aux côtés des petits lymphocytes ; enfin il y a des images de mitose et la fibrose réticulinique est rare.

Dans la macroglobulinémie de Waldenström ou dans le "lymphoplas-macytic immunocytoma" de Lennert et coll (1975) la densité cellulaire de l'infiltration est moins grande que dans la LLC et il y a plus de réticuline ; cependant au fort grossissement l'aspect et la composition de l'infiltrat cellulaire sont tout à fait différents de ce que l'on observe dans la leucémie à TL (même s'il existe d'assez nombreux mastocytes dans la macroglobulinémie de Waldenström, Lennert et Illert : 1959) ; les cellules sont nettement PAS positives et il y a toujours quelques "immunoblastes" ; enfin les cas de gammopathie monoclonale sont exceptionnels dans la leucémie à TL. Cependant les leucémies à TL avec un certain degré de prolifération plasmocytaire posent le problème de cas "frontières" entre les deux types de pathologie.

La LLC à T lymphocytes (Seligmann et coll : 1973 ; Brouet et coll : 1975) peut présenter un tableau clinique assez proche de celui de la leucémie à TL : peu d'envahissement des ganglions et splénomégalie presque constante. L'envahissement médullaire est souvent discret et plus fréquemment diffus que nodulaire. L'étude morphologique (chromatine dense, cytoplasme de taille réduite...) permet de faire le diagnostic différentiel avec la leucémie à TL.

La leucémie prolymphocytaire chronique (Galton et coll : 1974) est une variante de la LLC et elle est considérée comme un diagnostic différentiel "classique" de la leucémie à TL. Sa présentation clinique comporte une splénomégalie massive et un envahissement limité des ganglions. L'envahissement est moins nodulaire que dans la LLC typique. D'autre part l'activité phosphatase acide est positive dans un nombre variable de cellules et elle est parfois résistante au tartrate. Mais il existe généralement une hyperleucocytose franche et les cellules présentent des différences morphologiques avec les TL (gros nucléoles en particulier).

Sous la dénomination "lymphose splénomégalyque aleucémique"

.../...

(Croizat et Revol : 1942) ont été englobées des leucémies à TL et d'authentiques LLC ayant le tableau clinique des leucémies à TL. Mais les caractéristiques cyto-
tologiques et histologiques de cette forme clinique sont identiques à celles des
autres LLC et permettent donc de faire le diagnostic différentiel avec la leucémie
à TL.

b) Hémopathies lymphocytaires aiguës (et hémopathies "indifféren-
ciées")

Elles sont nettement différentes au point de vue morphologique :
le cytoplasme de leurs cellules malignes est réduit par rapport à la masse nuclé-
aire à la différence des TL au cytoplasme étendu et au contour irrégulier.

c) Lymphomes malins

Le diagnostic différentiel ne se pose qu'en cas de lymphome malin
avec envahissement médullaire puisqu'il n'a pas été décrit de "lymphome à TL"
sans envahissement de la moelle osseuse. L'aspect morphologique est différent et
le problème ne se pose guère qu'avec un lymphome à petites cellules à noyaux en-
cochés : "lymphome malin lymphocytaire peu différencié" de Rappaport (1966) ou
"centrocytique" de Lennert (1978), d'autant que l'envahissement de la moelle osseuse
est volontiers diffus. Le diagnostic différentiel repose sur les caractéristiques cyto-
logiques des éléments malins : cytoplasme peu visible, noyau encoché, petit(s) nu-
cléole(s). Il existe toujours au moins quelques mitoses (parfois l'activité mitotique
est élevée) et l'imprégnation argentique ne révèle le plus souvent que peu de fibres
mais très épaisses (quelquefois la fibrose est diffuse).

d) Certains auteurs (Forni et coll : 1971 ; Labaze et coll : 1972)
ont émis l'hypothèse que le syndrome de Sézary était une variante clinique de la
leucémie à TL. Il ne s'agit pas d'un diagnostic différentiel : ni le tableau clinique
ni l'aspect morphologique ne sont comparables.

2) Les hémopathies à différenciation monocyttaire

a) Leucémie monocyttaire aiguë

Lorsque les TL ont une morphologie monocytoïde, ils soulèvent le
problème d'une hémopathie à différenciation monocyttaire, essentiellement celui

d'une leucémie monocyttaire aigüe.

Il est intéressant de noter que la leucémie à monocytes, comme la leucémie à TL, a fait l'objet de multiples discussions nosologiques qui ont débuté dès la description du monocyte par Schilling en 1912 : il était difficile de "placer" cette cellule dans le "système réticuloendothélial" défini par Aschoff. L'histoire de ces deux types de prolifération, à TL et à monocytes, est étroitement liée à celle de ce système et beaucoup de publications ont décrit ces deux maladies sous les mêmes dénominations (cf : les discussions sur la nature du cas décrit par Ewald en 1923).

En plus des différences cliniques et évolutives (fréquence des signes cutanés, du syndrome buccopharyngé, des adénopathies, ... et évolution aigüe dans la leucémie à monocytes), l'étude morphologique assure le diagnostic différentiel : les cellules malignes ont une plus grande taille que les TL, leurs noyaux ont de profondes incisures et contiennent un large nucléole ; à l'inverse, il n'existe pas de formes vraiment "leucoblastiques" parmi les TL "monocytoïdes". Enfin l'apport de la cytochimie peut être précieux (activité-estérase-positive et inhibée par le fluorure dans les cellules monocytaires).

b) Les autres proliférations monocytaires plus différenciées

Les autres proliférations monocytaires plus différenciées du type leucémie myélomonocytaire aigüe ou subaigüe, ne doivent pas poser de problème de diagnostic différentiel avec la leucémie à TL (présentation clinique et morphologique nettement différente). Quant à la leucémie monocyttaire chronique, si elle existe, ses cas en sont exceptionnels ; par contre cette terminologie a servi à décrire d'authentiques leucémies à TL (Rappaport : 1966)

c) L'histiocytose maligne

(Rappaport: 1966) . L'histiocytose maligne n'est pas un diagnostic différentiel : le tableau clinique (atteinte profonde de l'état général, localisations viscérales, ictère, évolution le plus souvent aigüe) est nettement différent. Les cellules malignes sont plus grandes et beaucoup plus dystrophiques que les TL ; l'aspect et la topographie de l'infiltration tissulaire, la fréquence des mitoses et de l'érythrophagocytose, ne prêtent pas à discussion avec ce qui est observé dans la leucémie à TL.

.../...

H. TRAITEMENT

I. LES MOYENS THERAPEUTIQUES

1) Le traitement symptomatique

Il est d'une importance pratique primordiale chez des malades dont l'évolution est chronique et dominée par l'anémie et les complications infectieuses : transfusions, antibiotiques, gammaglobulines, androgènes, vitamino-thérapie, corticoïdes... constituent un volet essentiel du traitement.

2) Les méthodes thérapeutiques proprement dites

Nous avons souligné dans l'historique les difficultés rencontrées jusqu'à une époque récente pour définir la leucémie à TL comme une entité clinico-pathologique bien distincte d'autres affections lymphocytaires ou monohistiocytaires. La fréquence des diagnostics erronés (leucémie à TL diagnostiquée à tort ou plus souvent méconnue et traitée initialement comme une autre hémopathie maligne) rend difficile l'interprétation des résultats thérapeutiques publiés. Seules des études récentes (Flandrin et coll : 1976 ; Catovsky : 1977 ; Jansen et coll : 1978) ont permis de mieux analyser l'intérêt respectif des diverses méthodes employées. Ces dernières comprennent :

- . La chimiothérapie
- . La corticothérapie
- . L'irradiation splénique
- . La splénectomie

II. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1) La chimiothérapie

Divers produits (phosphore radioactif, vincristine, procarbazine, cyclophosphamide, 5 mercaptopurine, chlorambucil...) ont été utilisés en mono ou en polychimiothérapie. Par exemple quelques effets positifs ont été observés avec la vincristine (Lee et coll : 1969 ; James et Goodwin : 1964 ; Schnitzer et Kass : 1974

.../...

chez leur malade atteint d'un néoplasme cutané) ou avec le cyclophosphamide (Padilla et Soloff : 1971). Une rémission complète suivie d'une survie prolongée a été obtenue par Davies et coll (1976) avec une chimiothérapie intensive.

Dans l'ensemble, non seulement les améliorations sont rares mais l'effet aggravant de la chimiothérapie est souligné par la plupart des auteurs (Lee et coll : 1969 ; Revol et coll : 1971 ; Pottier : 1972 ; Yam et coll : 1972 ; Catovsky : 1977 ; Bouroncle : 1978) surtout à cause du risque de voir s'exagérer la pancytopénie et de mettre ainsi en jeu le pronostic vital.

2) La corticothérapie

Utilisée seule ou associée aux autres méthodes thérapeutiques, son efficacité est discutée. Des résultats positifs ont été rapportés (Boiron et coll : 1968 ; Rubin et coll : 1969 ; Berg et Brandt : 1970 ; Siegenthaler : 1970 ; Catovsky 1977) mais dans l'ensemble le bénéfice des corticoïdes n'est pas clairement établi (Plenderleith : 1970 ; Jansen et coll : 1978). Enfin Bouza et coll (1978) ont noté une forte corrélation entre la corticothérapie et la fréquence des complications infectieuses (surtout à agents "opportunistes"). Efficacité pas très documentée et risques infectieux font que l'emploi des corticoïdes doit être prudent.

3) L'irradiation splénique

Gosselin et coll (1956), Boiron et coll (1968) et Plenderleith (1970) ont rapporté des effets bénéfiques chez quelques uns de leurs patients bien que les TL semblent plus radiorésistants que les lymphocytes (Schrek et Donnelly : 1966). Bouroncle et coll (1978) ont pratiqué une irradiation splénique chez 24 de leurs malades et ont noté généralement une amélioration partielle de la taille de la rate et des données hématologiques pendant des périodes allant de 3 à 12 mois.

4) La splénectomie

La splénectomie a rapidement été considérée comme le traitement pouvant apporter le plus de bénéfice quant aux complications de la maladie et à la durée de la survie (Bouroncle et coll : 1958 ; Revol et coll : 1971 ; Katayama et Finkel : 1974 ; Catovsky 1977). Cette notion d'efficacité, bien qu'indiscutable, doit cependant être tempérée : dans leur série importante, Flandrin et coll (1976) notaient que l'amélioration de la survie n'était plus toujours évidente chez les malades suivis à long terme ; dans une étude de 75 cas bien documentés, Jansen et coll (1978) obser-

vaient des survies plus longues chez les malades splénectomisés mais la différence par rapport aux patients non splénectomisés devenait peu significative deux ans après le diagnostic.

Dès lors, il semblait important de ne pas envisager globalement les résultats de la splénectomie mais d'essayer de définir les malades qui pouvaient le plus en bénéficier. Dans les cas rapportés par Jansen et coll, le bénéfice de la splénectomie sur la survie deux ans après le diagnostic était significatif chez les femmes, les malades n'ayant pas d'anémie ou de thrombopénie sévère, les patients leucopéniques et ceux avec hépatomégalie ; quant à l'efficacité sur les paramètres biologiques, les auteurs observaient une rémission complète de la pancytopénie dans 60 % des cas et une amélioration dans 20 % des cas.

L'effet bénéfique de la splénectomie apparaissait essentiellement du à la suppression de l'hypersplénisme et les meilleurs résultats étaient obtenus chez les patients présentant une rate volumineuse ou un hypersplénisme dont les conséquences l'emportaient nettement sur celles de l'insuffisance médullaire : Catovsky (1977) a montré que les malades qui avaient une rémission complète de leur pancytopénie après splénectomie avaient un pronostic très supérieur à ceux dont la pancytopénie ne se corrigeait que partiellement ou pas du tout ; une pancytopénie sévère impliquait une insuffisance médullaire expliquant les meilleurs résultats notés par Jansen et coll chez les malades dont l'anémie et la thrombopénie n'étaient pas trop marquées (on rappelle que les auteurs avaient trouvé au taux d'hémoglobine une certaine valeur pronostic en dehors de toute considération thérapeutique). Nous avons vu précédemment que Lewis et coll (1978) ont présenté une méthode pour déterminer le "pool" splénique des GR et apprécier indirectement le fonctionnement de la moelle osseuse : quand l'anémie était plus importante que ne le laissait présager ce pool, il apparaissait probable qu'il existait une insuffisance de l'érythropoïèse (et plus globalement de l'hématopoïèse) rendant plus aléatoire le résultat de la splénectomie. Chez tous les malades splénectomisés, ces auteurs obtenaient une amélioration du taux d'hémoglobine mais elle était d'autant plus importante que le "pool" splénique de GR était plus grand.

En dehors d'indications rares (anémies hémolytiques : Bouroncle et coll : 1958 ; ruptures de rate...), la splénectomie peut entraîner une amélioration sensible de l'évolution de la leucémie à TL en diminuant l'incidence des complications (anémie, infections...) et en allongeant la survie. Cette amélioration est cependant inégale et concerne surtout les patients dont les symptômes sont principalement reliés à l'hypersplénisme : la caractérisation de ces malades apparaît donc importante pour l'indication de splénectomie.

.../...

Insuffisance médullaire et surtout prolifération cellulaire sont par contre moins accessibles au traitement : androgènes pour la première, (insuffisance médullaire essentiellement quantitative), prudence thérapeutique pour la seconde : la chimiothérapie est peu active sur les TL et souvent dangereuse (bien qu'elle puisse éventuellement trouver sa place après splénectomie dans certaines formes ?). Enfin il ne faut pas oublier que de nombreux malades ont une assez bonne survie en l'absence de traitement si ce n'est un traitement symptomatique.

On conçoit l'intérêt d'une étude "multicentre" comme l'ont proposé Jansen et coll afin d'essayer d'avoir une attitude thérapeutique définie devant la leucémie à TL.

PRESENTATION DE 13 CAS CLINIQUES :

Nous rapportons une série récente de 13 cas cliniques de leucémie à TL.

Le tableau 1 représente les principales données cliniques et biologiques de ces 13 patients.

A. ETIOLOGIE

Il s'agit de 13 malades (12 hommes, 1 femme) dont le diagnostic de leucémie à TL est certain. L'âge moyen était de 49 ans (extrêmes : 35-69). Il n'y avait pas de circonstances étiologiques particulières.

B. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- 2 malades ont été dépistés lors d'un examen systématique : dans les 2 cas il s'agissait de la découverte d'une splénomégalie. L'un des malades ne présentait aucun symptôme, l'autre n'avait qu'une discrète asthénie et une certaine gêne dans l'hypochondre gauche (à l'interrogatoire à postériori).

- 3 malades présentaient un tableau infectieux :

- . pneumopathie, infection dentaire, abcès peri anal
- . syndrome cholédocien
- . épisode fébrile non documenté

- 6 malades se plaignaient d'une baisse de l'état général, essentiellement liée à l'anémie.

- 1 malade accusait des douleurs de l'hypochondre gauche conduisant à la découverte d'une splénomégalie

- Enfin un tableau de rupture de rate en deux temps fut à l'origine de

la découverte de la maladie dans un cas .

- Des manifestations hémorragiques étaient associées aux symptômes précédents dans 4 cas et sur un mode mineur : gingivorragies, epistaxis, hématomes, hémoptysies... Une splénomégalie était signalée dans 7 cas dès les premiers symptômes.

- L'intervalle moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 9 mois (0-36). Certaines circonstances ont montré que des modifications biologiques pouvaient s'observer bien avant les premiers signes cliniques : l'un des malades présentait une leuconeutropénie rapportée à une origine médicamenteuse deux ans avant le diagnostic alors qu'il n'avait une asthénie que depuis 6 mois. Un autre n'avait pas été accepté comme donneur de sang plusieurs années auparavant en raison d'un "état anémique".

C. SIGNES CLINIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

I. LA SPLENOMEGALIE

Lors du diagnostic elle était notée dans 12 cas sur 13. Dans le dernier cas elle est apparue au cours de l'évolution 6 mois après. En moyenne la rate débordait de 6,7 cm (4-10) sous le rebord costal.

II. L'HEPATOMEGALIE

Elle était signalée dans 5 cas sur 13 avec un débord moyen de 4 cm (2-6) sous le rebord costal.

III. ADENOPATHIES

1) Des adénopathies superficielles de petite taille étaient notées chez 4 malades sur 13 :

- axillaires dans les 4 cas
- inguinales dans 2 cas
- cervicales dans 2 cas

2) Une lymphographie a été pratiquée dans 4 cas et n'a pas révélé d'anomalies notables.

D. DONNEES BIOLOGIQUES

I. SANG PERIPHERIQUE LORS DU DIAGNOSTIC

(Les chiffres "avant splénectomie" de la colonne NFP du tableau 1 ne correspondent pas à la NFP lors du diagnostic mais à la moyenne de plusieurs NFP dans la période précédant l'intervention.)

1) Globules rouges et taux d'hémoglobine

- L'hémoglobine était inférieure à 12g/100 ml dans 9 cas sur 13 et inférieure à 10 g dans 4 cas. Taux moyen : 10,8 g/100 ml (8,5-12,9).
- Erythroblastose, anisocytose et poikilocytose étaient fréquemment signalées.
- Le pourcentage moyen de réticulocytes était de 0,95 % (0,4-2). Le bilan d'hémolyse était toujours négatif.
- Une exploration isotopique a été pratiquée chez 5 patients : elle a révélé une insuffisance érythropoïétique quantitative dans 3 cas (4-6-8) et l'absence de celle-ci chez 2 malades (3-10). Dans les 5 cas il n'y avait pas d'hémolyse. L'absorption du fer, appréciée par le test d'élimination du cobalt 58 (Viala et coll : 1975) était normale dans un cas, augmentée dans un autre. Il n'était pas noté d'hyposidérémie.

2) Globules blancs

a) Leur nombre global était inférieur à $5000/\text{mm}^3$ dans 8 cas sur 13 (avec un minimum à 1300) ; il était compris entre 5000 et 10000 dans 1 cas et supérieur à 10000 chez 4 patients (avec un maximum lors du diagnostic à 17100).

b) Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) était en dessous de $1000/\text{mm}^3$ dans 8 cas sur 13 dont 2 en dessous de 500. Chiffre moyen : $970/\text{mm}^3$ (200-1700).

c) La présence de TL lors de la première NFP était signalée dans 5 cas sur 13 avec un pourcentage allant de 6 à 80 %. Ces pourcentages variables d'un examen à l'autre ne sont guère interprétables dans le cadre d'un examen de routine, une partie des cellules anormales étant numérée en tant que lymphocytes (surtout en tant que grands lymphocytes). Les examens attentifs les retrouvent dans tous les cas. Nous verrons dans la deuxième partie que les méthodes immunologiques permettent d'englober dans la population proliférative une partie, voire la majorité

.../...

(dans les formes avec hyperleucocytose) de la population identifiée comme "lymphocytaire" par l'examen cytologique de routine.

3) Plaquettes

Leur nombre était inférieur à $100\,000/\text{mm}^3$ chez 11 malades sur 13 avec 3 cas en dessous de 50000. Chiffre moyen : $70\,000/\text{mm}^3$ (22000 - 170000).

Un bilan isotopique pratiqué chez 1 malade (10) montrait une augmentation du pool splénique des plaquettes...

II. CYTOCHIMIE

1) Activité phosphatase acide

(Barka et Anderson : 1962)

Recherchée dans 7 cas, elle n'était typique des TL que dans 2 cas (nettement positive dans 90 % des éléments et résistante au tartrate). Dans les autres cas elle était positive et partiellement inhibée ou positive et résistante au tartrate seulement dans une petite fraction des éléments.

2) Les résultats des autres réactions cytochimiques

(Peroxydase, Estérase, PAS) étaient conformes à ceux de la littérature.

III. ETUDE MORPHOLOGIQUE

1) Myélogramme

- Le prélèvement était désertique ou ininterprétable dans 3 cas.
- Dans les autres cas il révélait un sang médullaire pauvre infiltré par des éléments lymphoïdes décrits comme des petits lymphocytes, des grands lymphocytes ou des éléments "polymorphes". Leur pourcentage était parfois suffisant pour évoquer d'emblée le diagnostic d'hémopathie. Dans 4 cas des TL étaient mis en évidence au premier examen représentant soit un net pourcentage des cellules du sang médullaire aux côtés d'éléments "lymphocytaires" soit de rares cellu-

les à l'intérieur d'un sang médullaire presque désertique.

L'apposition de biopsie de moelle était plus souvent caractéristique que le myélogramme.

2) Biopsie de moelle

Elle était typique dans la majorité des cas révélant une infiltration diffuse de la moelle osseuse par les TL. Parfois cette infiltration était plus modérée réalisant une "interspersation" de cellules myéloïdes et de TL. Dans 2 cas (1-4) la moelle était pauvre, adipeuse et l'infiltration par les TL, discrète.

3) Etude histologique de la rate et des autres organes

- Le poids moyen de la rate était de 1380 g (620-2370). L'examen histologique était toujours caractéristique.

- Dans les 10 cas où une ponction biopsie du foie a été pratiquée, l'étude histologique montrait un envahissement des sinus et des espaces portes. Dans 2 cas il existait des îlots parenchymateux.

- Dans tous les cas où des ganglions spléniques ont été enlevés lors de la splénectomie, ils étaient envahis.

E. EVOLUTION

Notre série de malades est récente puisque le cas le plus ancien a été diagnostiqué il y a 6 ans et 1/2. A ce jour, 12 malades sont en vie avec une durée d'évolution moyenne de 41,3 mois après le diagnostic (extrêmes : 20-79). Un seul malade est décédé 17 mois après le diagnostic dans un tableau d'installation rapide et associant pancytopénie, insuffisance hépatique et lésions cutanées diffuses infiltratives et nodulaires ; les prélèvements effectués au niveau de celles-ci n'ont pas mis en évidence d'infiltration par les TL ; la cause du décès n'est pas étiquetée de façon précise.

I. COMPLICATIONS DE LA PANCYTOPENIE

a) Les complications infectieuses sont les plus fréquentes, notées chez 7 malades

- Nature des infections : il s'agit avant tout de pneumopathies (5 malades dont certains ont fait plusieurs épisodes successifs). Diverses autres infections ont été rencontrées : épisodes fébriles non documentés, syndrome chole-

.../...

cien, abcès périanal, infection dentaire, herpès labial. L'un de nos malades (6) a présenté un épisode infectieux sévère, non documenté bactériologiquement, se traduisant surtout par une température élevée et résistant aux antibiotiques usuels. Seul un traitement antituberculeux d'épreuve permit d'obtenir l'apyrexie. Les multiples prélèvements à la recherche de BK étaient négatifs, la laparoscopie n'a pas été pratiquée. Un épisode d'occlusion intestinale s'est déclaré dans les suites, rapporté par le chirurgien à une origine mécanique (malade splénectomisé) et n'ayant pas donné lieu à des prélèvements bactériologiques ou histologiques peropératoires.

- Germes en cause : Parmi les germes isolés nous trouvons : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* mais aussi *Proteus*, *Staphylococcus* et *Klebsiella*.

- Incidence des paramètres cliniques ou biologiques sur les complications infectieuses : le groupe des sujets infectés présente en moyenne une neutropénie plus marquée (1100 PNN/mm^3) lors des infections que le groupe des sujets non infectés (1750 PNN/mm^3). La corticothérapie a pu jouer un rôle favorisant dans 2 cas (8-9), les complications infectieuses (pneumopathies dont 2 successives pour l'un des malades) étant survenues au cours de ce traitement et ne s'étant pas renouvelées après l'arrêt de celui-ci. Il est difficile d'apprécier le rôle de la splénectomie sur l'incidence des complications infectieuses : tous nos malades ont été splénectomisés et le plus souvent rapidement (quelques mois) après le diagnostic. La plupart des épisodes infectieux se produisaient donc chez des malades splénectomisés. Dans les suites immédiates de l'intervention, 4 malades ont présenté des complications : un épisode fébrile non étiqueté, un épisode fébrile lié à un hématome sous diaphragmatique, 2 pneumopathies dont une de déglutition.

b) L'anémie

Cette complication est surtout notée chez 3 de nos malades (4-6-8). Dans l'un des cas (6) elle est apparue chez un sujet peu anémique (mais présentant une insuffisance erythropoïétique quantitative à l'exploration isotopique) 18 mois après la splénectomie ; elle a totalement disparu après quelques mois de traitement par les androgènes (et après amélioration de l'état général par le traitement antituberculeux d'épreuve). Les 2 autres malades présentaient eux aussi une insuffisance erythropoïétique quantitative mais avec une anémie dès le début de la maladie, persistante malgré un traitement prolongé par les androgènes ; l'un de ces malades est en bon état général avec un taux d'hémoglobine légèrement supérieur

à 9 g, l'autre tolère assez bien son anémie qui ne nécessite que des transfusions espacées.

c) Il n'a pas été noté de complications hémorragiques dans l'évolution ce qui s'explique par l'augmentation très nette du chiffre des plaquettes après la splénectomie.

II. AUTRES COMPLICATIONS

Nous avons déjà signalé les conditions imprécises du seul décès de notre série. L'un de nos malades (10) a présenté des douleurs osseuses violentes notamment au niveau du bassin avec apparition de signes radiologiques : en particulier des images de géodes de la tête fémorale gauche ; la corticothérapie d'une durée de 5 mois était arrêtée depuis 1 an ; les signes cliniques et radiologiques se sont amendés sous vitamine D et calcium.

F. TRAITEMENT

Les 13 malades ont été splénectomisés. En dehors des médications symptomatiques, les autres thérapeutiques comprenaient : les androgènes (6 cas), la corticothérapie (4 cas), le chlorambucil (3 cas).

I. LA SPLENECTOMIE

Le tableau 1 montre l'évolution de la NFP en fonction de la splénectomie.

1) Evolution du taux d'hémoglobine

L'amélioration après splénectomie du taux d'hémoglobine chez les malades ayant moins de 12 g d'hémoglobine/100 ml atteignait 20,5 % (4,5-61,4).

Seuls 2 malades (4-8) présentent actuellement un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/100 ml. Ces 2 malades qui avaient une insuffisance érythropoïétique quantitative à l'exploration isotopique ont été améliorés par l'intervention :

- pour le cas n° 4 cette amélioration a atteint 61,4 % et demeure stable sous androgènes assurant au malade un bon état général ; l'efficacité réelle de la splénectomie est cependant difficile à apprécier dans ce cas : le malade, dont le diagnostic de leucémie à TL avait été porté un an et demi avant la splénectomie, avait reçu alors un traitement au chlorambucil à la dose de 5 puis de 3 comprimés par semaine ; initialement son taux d'hémoglobine était de 9,8 g/100 ml et son chif-

fre de plaquettes était de $97000/\text{mm}^3$. L'intervention fut décidée en raison de l'aggravation de l'état sanguin : 5,7 g d'hémoglobine et 25000 plaquettes. Leucocytose et pourcentage de TL périphériques n'avaient pas été modifiés par le traitement au chlorambucil, par contre il existait une neutropénie à $600/\text{mm}^3$. Les paramètres obtenus après l'intervention mais aussi après l'arrêt de la chimiothérapie et le traitement par les androgènes étaient comparables à ceux existant initialement lors du diagnostic.

- Le malade n° 8 fut lui aussi amélioré par l'intervention (+ 25%) mais l'anémie est réapparue dans les suites, comparable à celle qui existait avant la splénectomie (alors que les bénéfices obtenus pour les chiffres de polynucléaires et de plaquettes se sont maintenus). Le traitement par les androgènes a permis d'espacer les transfusions et le malade tolère actuellement mieux son anémie.

Il n'est pas possible de mettre en évidence sur cette série une relation éventuelle entre l'amélioration du taux d'hémoglobine et le poids de la rate.

2) Evolution des chiffres de globules blancs (GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN)

a) Le pourcentage moyen d'augmentation du nombre de GB après splénectomie était de + 135 % (- 52 à + 355). Cette augmentation du chiffre de GB passant d'une moyenne de $6850/\text{mm}^3$ à $14200/\text{mm}^3$ est due essentiellement à un passage accru de TL dans le sang périphérique. 3 malades ont atteint des chiffres supérieurs à $30000\text{ GB}/\text{mm}^3$ avec un maximum à 37500 (dont plus de 90 % de TL).

b) L'évolution du taux de PNN est plus importante à considérer en raison de son influence sur le risque infectieux.

Si l'on considère les 9 malades qui avaient un chiffre de PNN inférieur ou égal à $1000/\text{mm}^3$ avant la splénectomie, le pourcentage moyen d'augmentation après l'intervention était de + 171 % (8,7 - 583) correspondant au passage d'une moyenne de 680 PNN/ mm^3 à $1740/\text{mm}^3$. Tous les malades ont donc été améliorés, 6 d'entre eux ayant plus de 1000 PNN/ mm^3 après l'intervention. Pour le groupe des 13 malades le pourcentage moyen d'augmentation était de 112 % (- 75 à + 583). L'amélioration n'était pas meilleure chez les malades qui n'avaient pas d'insuffisance érythropoïétique quantitative à l'exploration isotopique. Nous n'avons pas trouvé non plus de relation avec le poids de la rate. Mais nous ne pouvons pas en tirer de conclusion en raison du nombre trop faible de malades complètement explorés et du rôle éventuel des autres traitements (corticoïdes, chlorambucil...)

3) Evolution du chiffre de plaquettes

Chez les 11 malades qui présentaient moins de 100 000 plaquettes/mm³ avant la splénectomie, l'intervention a entraîné une très nette amélioration avec un pourcentage moyen d'augmentation de + 258 % (76 - 567) et le passage d'une moyenne de 54900 plaquettes/mm³ à 174500/mm³. Chez un seul malade (11) le chiffre des plaquettes est resté en dessous de 100 000/mm³ ; parallèlement étaient apparues après l'intervention une chute du taux des PNN et une hyperleucocytose à 32000 GB/mm³ liée à un passage important de TL dans le sang périphérique ; un traitement prudent au chlorambucil a amélioré thrombopénie et neutropénie.

Au niveau du groupe des 13 malades le "gain" de la splénectomie pour les plaquettes était de + 234 %.

II. AUTRES THERAPEUTIQUES

1) Les corticoïdes

Ils ont été utilisés chez 4 malades à doses modérées et sur une période allant de 1 à 5 mois. Il n'a pas été possible d'apprécier un éventuel effet thérapeutique. Ils ont été accusés à deux reprises d'avoir favorisé des complications infectieuses (pneumopathies) et d'avoir entraîné des douleurs osseuses dans un cas (10). Chez ce dernier malade les premières douleurs osseuses sont apparues en cours de traitement et l'ont fait interrompre ; mais les manifestations les plus douloureuses accompagnées de signes radiologiques sont survenues un an après l'arrêt du traitement.

2) Les androgènes

Ils ont été utilisés chez 6 malades dont les 3 qui avaient une insuffisance érythropoïétique quantitative prouvée par les isotopes (4-6-8). Dans le cas n° 6 qui n'a présenté que secondairement une anémie et longtemps après la splénectomie (avec des taux d'hémoglobine ayant chuté jusqu'à 5 g d'hémoglobine) le traitement aux androgènes a entraîné une guérison complète de cette anémie (16,5 g d'hémoglobine lors de la dernière numération). Cependant il faut signaler parallèlement l'amélioration de l'état du malade (qui présentait alors un épisode fébrile sévère) , par le traitement antituberculeux d'épreuve.

Dans le cas n° 8 le traitement prolongé par les androgènes a permis

.../...

d'espacer les transfusions de globules rouges. Dans le cas n° 4 le taux d'hémoglobine reste stable, un peu au dessus de 9g/100 ml compatible avec un bon état général.

Il n'est pas possible d'apprécier l'effet des androgènes chez les 3 autres malades.

3) La chimiothérapie

3 malades ont été traités par le chlorambucil : le cas n° 4 avant la splénectomie, les cas n° 7 et 11 après la splénectomie. Nous avons déjà signalé que pour le cas n° 4, la chimiothérapie avait entraîné une importante pancytopénie ; celle-ci avait conduit à l'arrêt du traitement et à la décision de splénectomie dont l'effet favorable prêtait donc à discussion comme nous l'avons vu précédemment. Les 2 autres malades ont reçu du chlorambucil à doses modérées en raison de l'augmentation importante de la leucocytose après la splénectomie (37500 et 32000/mm³). Dans ces 2 cas, cette thérapeutique a entraîné la diminution de la leucocytose et surtout une augmentation du nombre des PNN et des plaquettes.

III. RESULTAT GLOBAL

Avant la splénectomie 9 malades sur 13 étaient bicytopéniques ou pancytopéniques (hémoglobine $\leq$ 10 g/100 ml et/ou PNN $\leq$ 1000/mm³ et/ou plaquettes $\leq$ 100 000/mm³), les 4 autres n'étant que monocytopéniques.

Dans le premier groupe, l'intervention a entraîné dans 3 cas une normalisation complète des modifications biologiques (hémoglobine $\geq$ 12g/100 ml, PNN $>$ 1000, plaquettes $>$ 100 000) ; cette normalisation, se prolonge encore actuellement avec peu de modifications, dans les 6 autres cas elle a toujours entraîné une amélioration, mais incomplète : soit cette amélioration ne concernait pas toutes les lignées, soit elle ne permettait pas d'atteindre le "seuil" normal précédemment fixé. Pour 2 d'entre eux, le traitement au chlorambucil a permis d'améliorer encore le chiffre des PNN et des plaquettes (au prix d'une légère diminution du taux d'hémoglobine). Deux autres malades restent anémiques, assez bien stabilisés avec un traitement par les androgènes, un autre ne reste que discrètement neutropénique et le dernier est décédé après avoir été amélioré par la splénectomie.

Dans le deuxième groupe la splénectomie a entraîné 3 "guérisons" complètes (l'un d'eux a présenté par la suite un épisode anémique régressif sous androgènes avec le rôle éventuel des antituberculeux. Dans le dernier cas la splé-

nectomie a entraîné une guérison de la lignée atteinte (plaquettaire) mais il est apparu une neutropénie persistante.

Au total 6 malades ont vu se "normaliser" leur sang périphérique (cette "normalisation" ne se réfère qu'aux "seuils" signalés précédemment et non pas au chiffre global de globules blancs ou à la présence de TL dans le sang). ; 6 malades ont été améliorés par la splénectomie avec l'aide pour certains d'entre eux d'autres thérapeutiques (androgènes, chlorambucil) ; 1 malade après un effet favorable de la splénectomie est décédé dans un tableau non étiqueté de pancytopenie sévère et d'insuffisance hépatique.

Il ne nous est pas possible de tirer des conclusions nettes quant aux indications thérapeutiques dans la leucémie à TL à partir d'un groupe de malades aussi restreint et récent. Nous pouvons faire cependant diverses constatations :

- la splénectomie a eu un effet favorable sur les altérations du sang périphérique dans tous les cas :

- . tous nos malades ont actuellement un chiffre de plaquettes supérieur à $100\,000/\text{mm}^3$ avec un gain de + 258 %, ce qui représente le meilleur bénéfice de l'intervention.

- . l'amélioration du chiffre des polynucléaires neutrophiles est elle aussi particulièrement nette avec un pourcentage moyen d'augmentation de + 171 % chez les sujets neutropéniques.

- . le taux d'hémoglobine est augmenté en moyenne de 20,2 %.

- Les androgènes sont un apport thérapeutique intéressant dans les cas où l'anémie n'est pas corrigée par l'intervention (ou lorsqu'elle rechute) ce qui évoque alors une insuffisance érythropoïétique quantitative comme mécanisme principal de cette anémie.

- La chimiothérapie reste à proscrire avant la splénectomie mais elle peut se discuter après l'intervention lorsqu'il existe une leucocytose élevée liée au passage massif de TL dans le sang périphérique. Cependant une telle thérapeutique (prudente, associée aux androgènes) demande à être étudiée de façon plus précise avant de conclure à son efficacité.

- Enfin la corticothérapie n'a été faite que transitoirement et à des doses modérées ce qui ne nous permet pas de tirer des conclusions quant à son efficacité. Les essais d'un tel traitement sont bien sûr limités par le risque infectieux supplémentaire qu'ils font courir à des malades déjà neutropéniques.

Cas	Age et Sexe	Circonstances de découverte	Signes Cliniques			NFP				Traitements autres que la splénectomie	Evolution	Survie (mois après le diagnostic)
			Splénomégalie (cm sous le rebord costal)	Hépatomégalie (cm sous le rebord costal)	Adénopathies	Hbine (g/100 ml)	GB (x 10 ³ /mm ³)	PNN (x 10 ³ /mm ³)	Plg (x 10 ³ /mm ³)			
1	54 (M)	Etat fébrile	+ (10)	0	0	12,9	2,8	1	76		Episode fébrile post opératoire	En vie (24 mois)
						13,3	7,5	4,3	370			
						+ 3,1	+ 168	+ 330	+ 387			
						12,8	5,6	3	350			
2	44 (M)	Examen systématique : Splénomégalie Bon état général	+ (8)	0	0	12,6	5,8	2,5	60			En vie (34 mois)
						13,8	8,8	1,5	180			
						+ 9	+ 52	- 40	+ 200			
						13,5	9,4	0,9	180			

Cas	Age et Sexe	Circonstances de découverte	Signes Cliniques			NFP				Traitements autres que la splénectomie	Evolution	Survie (mois après le diagnostic)
			Adenopathies	Hépatomégalie (cm sous le rebord costal)	Splénomégalie (cm sous le rebord costal)	Hbine (g/100 ml)	G _H ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	PNN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plg ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
3	51 (F)	Baisse de l'état général	+	0	(6)	12,2	4	0,91	68			En vie (79 mois)
						10,7	6	1,6	120			
						- 12,3	+ 50	+ 76	+ 76			
4	46 (M)	Baisse de l'état général	+	0	(4)	14	14,6	3,1	250	Chlorambucil (avant splénectomie) Androgènes	Anémie	En vie (34 mois)
						5,7	12,1	0,6	25			
						9,2	37,4	4,1	125			
5	48 (M)	Pneumopathie Infection dentaire. Abscess péri-anal.	+	0		+ 61,4	+ 209	+ 583	+ 400			En vie (25 mois)
						9,1	17,3	2,4	110			
						10,5	4,3	0,48	85			
						13,9	16,3	1	150			
						+ 32	+ 279	+ 108	+ 76,5			
						10,5	10,5	1	145			

Cas	Age et Sexe	Circonstances de découverte	Signes Cliniques			NFP				Traitements autres que la splénectomie	Evolution	Survie (mois après le diagnostic)
			Adénopathies	Hépatomégalie (cm sous le rebord costal)	Splénomégalie (cm sous le rebord costal)	Hbine (g/100 ml)	GB ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	PNN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plg ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
6	50 (M)	Baisse de l'état général	+	+	(4)	11,5	2,9	0,64	160	Androgènes	Anémie transitoire Episode fébrile (bacillose ?) Occlusion intestinale	En vie (48 mois)
						+ 4,5 16,5	+ 355 5,5	+ 166 1,9	+ 62,5 250			
7	36 (M)	Examen systématique : hépatosplénomégalie	+	+	(10)	12,8	11,5	0,69	75	Chlorambucil (après splénectomie)		En vie (20 mois)
						+ 1,6 10,8	+ 230 15	+ 8,7 4,5	+ 160 170			
8	41 (M)	Rupture de rate en deux temps	+	+		8,5	16	0,95	50	Corticothérapie Androgènes	Pneumopathie post opératoire Pneumopathie et herpès labial Anémie	En vie (50 mois)
						+ 25 8,3	- 52 18,5	+ 68 1,8	+ 250 125			

Cas	Age et Sexe	Circonstances de découverte	Signes Cliniques			NFP				Traitements autres que la splénectomie	Evolution	Survie (mois après le dia- gnostic)
			Splénomégalie (cm sous le rebord costal)	Hépatomégalie (cm sous le rebord costal)	Adénopathies	Hbline (g/100 ml)	GB ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	PNN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plg ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
9	69 (M)	Baisse de l'état général Accès fébriles répétés (origine biliaire)	0	0	0	10	3,2	1,35	110	Corticothérapie globulines	2 pneumopathies épisode fébrile non documenté	En vie (56 mois)
						10,7	3,8	1,1	280			
			+			+ 7	+ 19	- 18	+ 155			
			(4)			15,5	6,1	2,5	220			
10	51 (M)	Asthénie Contrôle médical : pancytopénie splénomégalie	+	+	0	10,5	3,2	0,6	30	Corticothérapie Androgènes	Hématome sous diaphragmatique (post opératoire) 3 pneumopathies + épisodes fébriles non documentés douleurs osseuses	En vie (52 mois)
			(4)	(4)		11,6	2,9	0,96	160			
						+ 10	- 9	+ 60	+ 433			
						12	5,5	0,85	120			
11	35 (M)	Baisse de l'état général Gingivorragies	+	0	+	9,5	18	1,3	30	Corticothérapie Androgènes Chlorambucil (après splénectomie)		En vie (54 mois)
			(10)			11,4	32	0,32	80			
						+ 20	+ 78	- 75	+ 167			
						10,6	23	0,7	110			

Cas	Age et Sexe	Circonstances de découverte	Signes Cliniques			NFP				Traitements autres que la splénectomie	Evolution	Survie (mois après le dia- gnostic)
			Splénomégalie (cm sous le rebord costal)	Hépatomégalie (cm sous le rebord costal)	Adénopathies	Hbine (g/100 ml)	G _H ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	PNN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plg ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
12	48 (M)	Douleurs dans l'hypochondre gauche Epistaxis	+	(6)	0	9,5	1,5	0,25	30	Androgènes	Pneumopathie de dégénération (post opératoire) pancytopénie insuffisance hé- patique et lésions cutanées diffuses	Décès (17 mois)
						11	6,6	0,6	200			
						+ 16	+ 340	+ 140	+ 567			
13	62 (M)	Baisse de l'état général	+	(6)	0	7,2	1,3	0,1	2	Epithélioma spinocellulaire	En vie (20 mois)	
						11,8	3,8	1,3	75			
						12,8	5,3	2	165			
						+ 8,5	+ 39	+ 54	+ 120			
						14,3	4,2	1,2	205			

TABEAU N° 1 : PRINCIPALES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE NOTRE SERIE DE 13 MALADES.

APPORT DES ANTISERUMS A L'ETUDE DES ANTIGENES DE MEMBRANE DU
TRICHOLEUCOCYTE ET A L'IDENTIFICATION DE LA CELLULE ANORMALE

INTRODUCTION

A. DONNEES ACTUELLES SUR LA NATURE ET L'ORIGINE DU TL

Si les données anatomocliniques de la leucémie à TL sont actuellement bien connues, la nature et l'origine de la cellule anormale font toujours l'objet de controverses.

Les premières discussions concernant ces caractéristiques du TL ont été fondées essentiellement sur les aspects morphologiques de la cellule en tenant compte des concepts de l'époque sur la différenciation des lignées sanguines. Ainsi, dans le cadre du "système réticulo-endothélial", le TL a été considéré initialement comme une cellule réticulaire par la plupart des auteurs (Ewald : 1923 ; Bouroncle et coll : 1958 ; Mitus et coll : 1961). Cependant Croizat et Revol (1942) avaient d'abord évoqué sa nature lymphocytaire avant d'admettre sa nature plutôt réticulaire et de proposer le terme de "réticulo-lymphose" pour la prolifération de cette cellule.

La démonstration du développement séparé des lignées lymphocytaire et monocyttaire a remis en question la nature et l'origine du TL. Depuis lors, de nombreux travaux sur les caractéristiques morphologiques, fonctionnelles et immunologiques du TL ont essayé de déterminer si cette cellule était un lymphocyte, un monocyte ou une cellule d'une autre nature.

I. LES CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET CYTOCHIMIQUES DU TL

Elles ont été présentées dans la première partie de ce travail. Base du diagnostic de la leucémie à TL, la morphologie n'a pas apporté d'argument net concernant la nature ou l'origine du TL. Il en est de même de la mise en évidence dans les ganglions lymphatiques de la souris (Steineman et Cohn : 1973) et de l'homme (Schrek et Donnelly : 1966) de cellules normales dont la morphologie peut évoquer celle des TL.

Nous avons vu précédemment que les résultats de l'étude en micros-

copie électronique à balayage ont été interprétés selon les cas comme des arguments pour l'origine lymphocytaire B (Schnitzer et Hammack : 1974) ou monocyttaire (Golomb et coll : 1975 ; Polliack et coll : 1974 c) du TL.

Enfin, si l'étude histochimique prouvait pour Mitus et coll (1961) l'appartenance des TL à la lignée monocyttaire, l'ensemble des résultats des réactions cytochimiques semble plus en faveur d'une origine lymphocytaire.

II. LES CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES DU TL

1) L'activité de phagocytose

La plupart des auteurs ont mis en évidence une phagocytose des particules de latex par les TL (Fu et coll : 1974 ; King et coll : 1975 ; Utsinger et coll : 1977), confirmée par l'étude en microscopie électronique (Daniel et Flandrin : 1974 ; Burns et coll : 1977). Quelques auteurs cependant ne retrouvaient pas cette activité (Berg et Brandt : 1970 ; Haak et coll : 1974).

Dans notre série de malades, la phagocytose du latex a été recherchée dans 6 cas : 10 à 65 % des TL de ces patients phagocytaien des particules de latex.

La phagocytose est une propriété des cellules de la lignée monocyttaire (van Furth : 1970). Cependant le TL n'apparaît pas comme un "professionnel" de la phagocytose (Catovsky et coll : 1974 b) et la plupart des auteurs n'ont pas mis en évidence d'immunophagocytose (King et coll : 1975 ; Zidar et coll : 1977). D'autre part Zucker-Franklin (1974) a suggéré l'existence de lymphocytes périphériques pouvant être doués de phagocytose et Catovsky et coll (1977) ont retrouvé une phagocytose du latex dans des cas de LLC et de leucémie prolymphocytaire.

2) L'adhérence des TL au verre ou au nylon

Non observée par Rubin et coll (1969) et Trubowitz et coll (1971), elle est retrouvée par de nombreux auteurs (Catovsky et coll : 1974 b ; King et coll : 1975 ; Zidar et coll : 1977).

L'adhérence des TL au verre apparaît cependant moins marquée que celle des monocytes et l'on connaît les propriétés d'adhérence des lymphocytes de LLC (Thomson : 1968). D'autre part il n'est pas observé après le phénomène d'adhérence des TL, de transformation de ces cellules en macrophages à la différence des monocytes (Rubin et coll : 1969).

.../...

3) Autres propriétés

- L'activité bactéricide des TL était comparable à celle des monocytes témoins pour King et coll (1975) alors qu'elle était nettement plus faible pour Catovsky et coll (1974 b).

- Il n'y a pas de sécrétion de CSF (granulocyte Colony Stimulating Factor) par les TL (Zidar et coll : 1977).

- Nous avons déjà signalé l'absence d'activité lysozyme dans les TL. Les taux de lysozyme sérique et urinaire sont normaux ou diminués (Catovsky et coll : 1974 a ; Berg et Brandt : 1970).

- Castoldi et coll (1978) ont effectué des cultures de TL sur des milieux enrichis en peptides : la plupart de ces cellules présentaient une extension de leur cytoplasme et de leurs villosités mais les auteurs n'observaient pas de vraie transformation en macrophages ni d'augmentation significative de l'aminopeptidase (activité enzymatique considérée comme un marqueur de la transformation en macrophages).

- Burns et coll (1973) et King et coll (1975) ont étudié le métabolisme des glucides des TL et ont trouvé des différences aussi bien avec les lymphocytes qu'avec les monocytes.

- Seshadri et coll (1976) ont observé en plus de la monocytopenie, l'absence de réponse monocyttaire au niveau des fenêtres cutanées ; les mesures de la densité et du volume cellulaires des TL donnaient des valeurs comparables à celles des monocytes. Pour ces auteurs, les TL étaient des cellules anormales ou immatures de la lignée monocyttaire.

Ce même déficit de la lignée monocyttaire normale était retrouvé par Branda (1976) au niveau d'une culture de moelle : au bout de 9 jours, il n'y avait pratiquement pas de macrophages et plus de 95 % des cellules survivantes avaient une morphologie lymphocytaire.

III. LES CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES DES TL.

1) Immunoglobulines de surface et intracytoplasmiques

De nombreux travaux ont permis de mettre en évidence la présence d'Ig à la surface et dans le cytoplasme des TL. Caractéristique (avec quelques réserves) des lymphocytes B (Pernis et coll : 1971), la présence d'Ig de surface ne peut être affirmée que si l'on a éliminé la détection d'Ig "extrinsèques" fixées aux récepteurs

des TL pour le fragment Fc des Ig.

La technique d'immunofluorescence directe peut introduire une autre cause d'erreur en cas de fixation des anticorps fluorescents à ces mêmes récepteurs. Les techniques de trypsinisation et de culture des cellules étudiées et l'emploi éventuel de fragments F (ab')₂ pour les antisérums fluorescents ont permis de prouver la présence sur les TL, d'Ig de surface synthétisées par ces cellules (Fu et coll : 1974 ; Utsinger et coll : 1977 ; Leech et coll : 1977). Golde et coll (1977 b) ont observé la synthèse in vitro d'IgM et d'IgG par les TL ; l'établissement de lignées de TL leur a permis de constater la persistance de la synthèse d'Ig par les cellules en culture, en faveur de la nature lymphocytaire B du TL et du caractère monoclonal de la prolifération. Cawley et coll (1978 a) ont trouvé des Ig de surface sur les TL de tous leurs patients : il n'y avait toujours qu'un seul type de chaîne légère (constatation faite par la plupart des auteurs) mais ils observaient 3 types d'expression des chaînes lourdes: IgG seule ou IgM + IgD ou expression plus importante englobant IgG, IgM, IgD (et IgA parfois) ; malgré des variations importantes dans le temps des pourcentages de TL portant des Ig de surface, un cas donné restait avec la même chaîne légère et le même type d'expression des chaînes lourdes.

Golde et coll (1977 a) ont observé dans un cas l'association d'une leucémie à TL et d'une macroglobulinémie : leur malade était porteur d'une gammopathie monoclonale IgM asymptomatique depuis 17 ans avant de présenter une hémopathie de type lymphocytaire qui s'est révélée être une leucémie à TL ; les cellules malignes avaient une IgM à leur surface et synthétisaient cette immunoglobuline in vitro.

La recherche d'Ig de surface a été faite chez 4 de nos malades et s'est révélée positive dans 3 cas ; les TL n'exprimaient qu'un seul type de chaîne légère et de chaîne lourde : IgG kappa, IgG lambda et IgM lambda. Nous n'avons pas pratiqué de trypsinisation suivie de mise en culture mais les suspensions de TL étaient incubées à 37° C pour éliminer au maximum les Ig "extrinsèques".

2) Récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines

- Les TL possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgG (Jaffe et coll : 1974 ; Rieber et coll : 1976). Mais de tels récepteurs sont retrouvés à la surface de nombreux types de cellules : lymphocytes B, lymphocytes de la "3ème population", monocytes, polynucléaires... (Dickler et Kunkel : 1972 ; Frøland et coll : 1974 ; Siegal et Good : 1977).

- Burns et coll (1977) ont mis en évidence à la surface des TL un récepteur pour le fragment Fc des IgM. Déjà signalés par Barker et coll (1976), ces

.../...

récepteurs n'étaient pas retrouvés au niveau des cellules pathologiques d'autres syndromes prolifératifs. Cependant Habeshaw et coll (1976) en ont signalé dans la maladie de Hodgkin. Burns et coll proposaient que la leucémie à TL était la prolifération leucémique d'une nouvelle sous population de cellules (ni lymphocytaires, ni monocytaires) possédant ce récepteur.

3) Récepteurs pour le complément

Comme dans le cas des récepteurs pour le fragment Fc des Ig, divers types de cellules possèdent de tels récepteurs : lymphocytes B (Bianco et Nussenzweig : 1971), monocytes et polynucléaires (Ross et Polley : 1975), cellules de la "3ème population" (Perlmann et coll : 1972).

La présence de récepteurs pour le complément à la surface des TL est controversée : Utsinger et coll (1977) et Zidar et coll (1977) observaient des résultats variables mais la plupart des auteurs ne retrouvaient pas ces récepteurs (Jaffe et coll : 1974 ; King et coll : 1975). Pour Burns et coll (1977) les cas où l'on mettait en évidence ces récepteurs par la formation de rosettes EAC (Bianco et coll : 1970) étaient liés à la détection par cette méthode des récepteurs pour le fragment Fc des IgM : l'utilisation de particules de zymosan liées à la fraction C₃ du complément (Mendès et coll : 1974) au lieu de la technique des rosettes EAC se traduisait par des résultats toujours négatifs.

4) Formation de rosettes

- Catovsky et coll (1975) ont montré que les TL formaient des rosettes spontanées avec les globules rouges de souris (Gupta et coll : 1976). Cette technique semble détecter une sous population de lymphocytes B (Gupta et Grieco 1975 ; Siegal et Good : 1977) et la formation de rosettes souris a été retrouvée dans divers syndromes lymphoprolifératifs B (Catovsky et coll : 1976).

- La formation de rosettes E est une caractéristique des lymphocytes T (Jondal et coll : 1972) et ne s'observe pas avec les TL. Cependant Cawley et coll (1978) ont mis en évidence chez un de leurs malades la formation de telles rosettes, associée à une sensibilité des TL à un sérum antilymphocytes T ; parallèlement ces TL possédaient aussi des caractéristiques de lymphocytes B (présence d'immunoglobulines de surface, formation de rosettes souris). La présence de caractéristiques des T lymphocytes sur les TL a été rapportée récemment dans un autre cas par Saxon et coll (1978).

5) Autres propriétés

a) La plupart des auteurs signalaient le plus souvent l'absence de ré-

.../...

ponse des TL aux mitogènes ("Phytohemagglutinin", "Pokeweed mitogen") (Catovsky et coll : 1974 b ; King et coll 1975 ; Utsinger et coll : 1977) ou une réponse retardée à la PHA semblable à celle des lymphocytes de la LLC (Boldt et coll : 1977)

b) Cawley et coll (1978) notaient l'absence de récepteurs pour le virus Epstein Barr sur les TL.

Au total, l'étude des marqueurs de surface du TL est en faveur de la nature lymphocytaire B de cette cellule, en raison essentiellement de la présence d'Ig de surface synthétisées par la cellule et de la formation de rosettes souris. Les récepteurs pour le fragment Fc ou pour les fractions du complément se rencontrent à la fois sur les lymphocytes et les monocytes. Parmi les propriétés fonctionnelles, l'adhérence au verre et surtout la phagocytose se rencontrent essentiellement dans la lignée monocyttaire. Plusieurs possibilités peuvent expliquer la présence concomitante sur les TL de caractéristiques des lymphocytes et des monocytes :

- la leucémie à TL peut correspondre dans certains cas à la prolifération de cellules apparentées à la lignée monocyttaire et dans d'autres cas à la prolifération de cellules lymphocytaires .

- le TL peut être le résultat de la transformation maligne d'une cellule indifférenciée pouvant exprimer des caractéristiques soit lymphocytaires soit monocytaires (Lo Buglio : 1976)

- l'existence possible de lymphocytes B doués de propriétés de phagocytose peut faire évoquer une prolifération maligne d'une telle sous population d'autant que des activités de phagocytose ont été observées dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs

- la phagocytose du latex peut correspondre à une fonction acquise durant la transformation maligne d'une cellule lymphocytaire B.

B. PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL

Les antigènes de membrane des TL n'ont été que très peu étudiés malgré les nombreux travaux consacrés aux propriétés fonctionnelles et aux caractéristiques de surface des TL. L'étude des antigènes de différenciation du TL par des antisérums nous a semblé d'un grand intérêt en raison de la persistance de controverses sur l'origine et la nature du TL. Plusieurs auteurs ont préparé chez l'animal des antisérums contre les lymphocytes B humains (Greaves et Brown : 1973 ; Ishii et coll : 1975 ; Brochier et coll : 1976) ou contre des antigènes plus purifiés de la surface de ces cellules (Cresswell et Geier : 1975 ; Humphreys et coll : 1976).

.../...

Cependant dans la plupart des cas les résultats suggéraient la présence de spécificités antigéniques communes sur les lymphocytes B et les monocytes. L'application de tels antisérums à l'étude d'une cellule de nature controversée était donc limitée. La première étape de notre travail a consisté en l'analyse et la comparaison des antigènes de surface des lymphocytes B et des monocytes : un antisérum antilymphocytes B a été préparé chez le lapin par immunisation avec des lymphoblastes B en culture. Divers protocoles d'absorption de cet antisérum avec des cellules variées nous ont permis de démontrer la présence sur les lymphocytes B d'antigènes spécifiques à ces cellules et non retrouvés sur les monocytes. Dès lors il était possible d'aborder l'étude des antigènes de membrane des TL en utilisant un antisérum ne contenant que ces antigènes spécifiques. L'étude des propriétés d'un hétéroanti-sérum anti TL était la 2^e étape logique de ce travail. La possibilité d'obtenir un alloantisérum anti HLA-DR nous a permis de compléter l'analyse des antigènes du TL.

Nous présentons les résultats de cette étude prouvant la présence d'antigènes spécifiques des lymphocytes B sur tous les TL étudiés et suggérant l'existence d'antigènes propres à ces cellules.

MATERIELS ET METHODES

A. PREPARATION D'UN ANTISERUM HETEROLOGUE ANTILYMPHOCYTES B HUMAINS (ABCS = anti B-cell serum).

I. IMMUNISATION

Deux lapins ont été immunisés avec des lymphoblastes d'une lignée cellulaire B humaine en culture (1788). Ils ont reçu à 1 semaine d'intervalle 3 injections intraveineuses de $8,5 \times 10^6$ cellules en suspension dans du milieu de culture RPMI 1640, sans adjuvant. Les animaux furent saignés une semaine après la dernière injection. Le sérum fut décomplémenté par chauffage à 56°C pendant 30 minutes puis conservé à -70°C .

II. PROTOCOLES D'ABSORPTION

1) Absorption de l'antisérum sur Immunoglobulines humaines et globules rouges AB.

L'antisérum a été dans un premier temps absorbé sur immunoglobulines (Ig) humaines (fixées sur colonne) et la disparition de toute activité anti Ig a été vérifiée par méthode d'Ouchterlony et immunoélectrophorèse. Puis l'antisérum a été absorbé sur des globules rouges (GR) AB : chaque ml d'antisérum était incubé 2 fois consécutives pendant 1 heure à 37°C avec 1 ml de culot globulaire lavé 3 fois.

2) Absorption sur thymocytes humains

Des fragments thymiques fournis lors d'interventions de chirurgie cardiaque chez l'enfant étaient dilacérés avec homogénéiseur de Potter. La suspension cellulaire obtenue était lavée 3 fois puis les cellules étaient remises en suspension dans une solution de HBSS (Hank's balanced salt solution). Chaque éta-

.../...

pe d'absorption comportait l'incubation d'échantillons de 1 ml d'antisérum préalablement absorbé sur Ig et GR AB pendant 1 heure à 37°C avec 2×10^8 thymocytes. Après 6 étapes d'absorption, l'antisérum obtenu fut dénommé ABCS₁.

3) Absorption sur monocytes humains

3 ml de ABCS₁ ont subi une absorption complémentaire sur monocytes. La source de ces cellules était un patient atteint d'une leucémie myélomonocytaire subaigüe : 85 % des globules blancs du sang périphérique ($150\,000/\text{mm}^3$) de ce malade étaient des cellules monocytaires plus ou moins matures, les autres cellules appartenant essentiellement à la lignée granuleuse. L'absorption consistait en l'incubation de ABCS₁ avec 3×10^8 cellules monocytaires/ml d'antisérum pendant 90 minutes à 37° C. Ce deuxième antisérum fut dénommé ABCS₂.

B. PREPARATION D'UN ANTISERUM HETEROLOGUE ANTITRICHOLEUCOCYTES (AHCS = antihairy cell serum)

I. IMMUNISATION

Les TL utilisés pour l'immunisation des lapins furent séparés à partir de la rate d'un malade atteint d'une leucémie à TL et dont le diagnostic était certain. Des fragments de la rate pathologique furent dilacérés avec un homogénéiseur de Potter et la suspension cellulaire obtenue fut filtrée à travers une colonne de nylon. Les cellules retenues par la colonne constituaient une population presque pure de TL.

2 lapins furent immunisés par 3 injections intraveineuses, séparées d'une semaine, de 2×10^7 TL en suspension dans du milieu de culture RPMI, sans adjuvant. Le sérum des animaux saignés 1 semaine après la dernière injection fut décomplémenté et conservé à - 70° C.

II. PROTOCOLES D'ABSORPTION

Nous avons utilisé les mêmes techniques d'absorption et les mêmes sources de cellules que pour l'antisérum précédent.

L'antisérum préalablement absorbé sur Ig et GR AB et soumis à

12 étapes d'absorption sur thymocytes (i.e. $12 \times 2 \times 10^8$ thymocytes/ml d'anti-sérum) fut appelé AHCS₁.

L'absorption complémentaire de AHCS₁ sur monocytes (3×10^8 cellules/ml) permit d'obtenir un 2ème antisérum anti TL, dénommé AHCS₂.

C. ALLOANTISERUM ANTI HLA-DR

Nous avons utilisé un sérum de femme enceinte, possédant une activité anti HLA-A, HLA-B et HLA-DR polyspécifique et absorbé sur plaquettes. Cette absorption avait permis d'éliminer les deux premières activités et de ne conserver que l'activité anti HLA-DR polyspécifique.

D. TECHNIQUES D'ETUDE UTILISEES

I. CYTOTOXICITE

L'activité des antisérums sur des cellules d'origine variée a été étudiée en cytotoxicité en présence de complément selon une technique dérivée de celle décrite par Amos et coll (1969).

L'index de cytotoxicité (C.I.) était calculé comme suit :

$$C.I. = \frac{\% \text{ de cellules tuées par AS + C} - \% \text{ de cellules tuées par sérum de lapin normal + C}}{100 - \% \text{ de cellules tuées par sérum de lapin normal + C}}$$

(AS = antisérum C = complément)

II. INHIBITION DE LA FORMATION DE ROSETTES

La formation de rosettes E a été étudiée selon la technique de Jondal et coll (1972). Les cellules possédant des récepteurs pour le complément étaient détectées par la méthode des rosettes EAC (Bianco et coll : 1970). Enfin les cellules formant des rosettes avec les GR de souris étaient identifiées par la technique de Gupta et coll (1976).

Pour étudier l'inhibition de la formation des rosettes par les antisé-

rums, les techniques que nous venons de citer étaient précédées d'une incubation des lymphocytes avec diverses dilutions d'antisérum pendant 1 heure à 37°C. Après 3 lavages, les lymphocytes étaient remis en suspension et la formation des rosettes était étudiée selon les méthodes habituelles.

Le faible taux de lymphocytes périphériques formant des rosettes souris chez le sujet normal a conduit à utiliser pour cette technique, les lymphocytes d'un malade atteint de leucémie lymphoïde chronique et dont 75 à 80 % des cellules leucémiques formaient de telles rosettes. Pour les 2 autres types de rosettes, nous avons utilisé des lymphocytes normaux du sang périphérique séparés sur Ficoll-Hypaque.

III. ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE APRES MARQUAGE IMMUNO-ENZYMATIQUE (Immunoperoxydase)

1) Le principe de la méthode est le suivant :

Si les cellules étudiées possèdent à leur surface des groupes antigéniques reconnus par l'antisérum, des anticorps (AC) vont se fixer à la membrane des cellules si celles-ci sont incubées avec l'antisérum.

L'utilisation d'immunoglobulines dirigées contre ces AC et couplées à la peroxydase permet alors de révéler cette fixation, particulièrement nette en microscopie électronique qui permet de plus l'étude ultra structurale de la cellule.

2) La technique détaillée comprend plusieurs étapes :

- Incubation des cellules étudiées avec des particules de latex pendant 2 heures à 37°C. Cette incubation permet d'obtenir des images de phagocytose dans les cellules de la lignée monocyttaire.

- Fixation des cellules avec le paraformaldéhyde à 3 % pendant 20 minutes à 4°C. Lavage.

- Incubation avec l'antisérum pendant 2 heures à 37°C. Lavage avec solution phosphate buffer.

- Incubation pendant 2 heures à 37°C avec des fragments Fab d'un antisérum de mouton anti Ig de lapin, conjugués à la peroxydase (Institut Pasteur, Paris).

- Lavage des cellules et fixation par le glutaraldéhyde de 2 % en tampon cacodylate de sodium pendant 20 minutes à 4°C. Lavage avec le tampon cacodylate de sodium.

.../...

- Révélation de l'activité peroxydase par le milieu de Graham-Karnowsky (Graham et Karnowsky : 1966) pendant 30 minutes à température ambiante.
- Lavage avec du tampon Tris HCl et contrôle en microscopie optique.
- Fixation avec le tetroxyde d'osmium (1 %) pendant 20 minutes.
- Inclusion en résine epoxy.
- Observation de coupes fines sous 50 kV, sans contraste, au microscope électronique (Hitachi HU - 12 - A).

RESULTATS

A. ETUDE DE LA SPECIFICITE DU SERUM ANTILYMPHOCYTES B (ABCS)

I. ACTIVITE CYTOTOXIQUE DE ABCS₁

1) Cytotoxicité de l'antisérum avant et après absorption

Comme le montre la figure 1., l'antisérum tuait en présence de complément environ 18,5 % des lymphocytes périphériques après absorption sur Ig, GR AB et thymocytes : un plateau était obtenu après 5 étapes d'absorption sur thymocytes (i.e. $5 \times 2 \times 10^8$ thymocytes/ml d'antisérum). L'activité de l'antisérum ne diminuait pas si l'on poursuivait les absorptions sur thymocytes jusqu'à 18×10^8 cellules/ml.

La figure 2. montre qu'un plateau d'activité s'observait pour les dilutions de l'antisérum absorbé allant jusqu'à 1/4.

ABCS₁ était défini comme l'antisérum antilymphocytes B, non dilué et absorbé sur Ig, GR AB et 12×10^8 thymocytes/ml.

L'utilisation simultanée de ABCS₁ et d'un antisérum antilymphocytes T humains (Touraine et coll : 1974) montre une additivité des effets cytotoxiques sur les lymphocytes normaux du sang périphérique (fig. 3).

2) Cytotoxicité de ABCS₁ en présence de cellules d'origine variée.

Nous avons résumé dans le tableau 2 le pourcentage de cellules de diverses origines sensibles à ABCS₁ en présence de complément :

alors que 92 % des lymphoblastes de différentes lignées cellulaires B étaient tuées par ABCS₁, pratiquement aucun thymocyte n'était sensible à l'antisérum.

.../...

Parmi les lymphocytes sanguins de 20 sujets normaux, $ABCS_1$ tuait une moyenne de 18,5 % de cellules (extrêmes : 12 - 25).

50 à 92 % des cellules de leucémie lymphoïde chronique (LLC) (15 patients) étaient sensibles à $ABCS_1$. Inversement l'antisérum ne tuait que 5 % des cellules leucémiques d'un lymphome à cellules convolutées avec envahissement sanguin ; parallèlement plus de 70 % de ces cellules étaient tuées par un sérum antilymphocytes T et formaient des rosettes E.

2 % de cellules "nulles" étaient sensibles à $ABCS_1$. Ces cellules "nulles" étaient obtenues à partir des cellules mononucléées du sang périphérique après déplétion en lymphocytes B et en lymphocytes T (respectivement par filtration à travers une colonne anti Ig et par élimination des cellules formant des rosettes E grâce à un gradient de Ficoll-Hypaque).

Enfin $ABCS_1$ tuait de 15 à 45 % des cellules monocytaires de 5 patients atteints de leucémie monoblastique ou myélomonocytaire.

II. ACTION DE $ABCS_1$ SUR LA FORMATION DES ROSETTES

Comme le montre la fig. 4, la formation des rosettes E n'était pas modifiée par la préincubation des lymphocytes avec l'antisérum, alors que dans les mêmes conditions il existait une inhibition significative des rosettes EAC dont le pourcentage passait de 21 % à 8 %.

L'inhibition de la formation des rosettes souris était encore plus nette : 75 à 80 % des cellules de LLC de notre patient formaient des rosettes souris dans les conditions habituelles (ou lorsque ces cellules étaient préincubées avec du milieu RPMI 1640 au lieu de l'antisérum) ; après incubation préalable des lymphocytes leucémiques avec $ABCS_1$, le pourcentage de cellules formant des rosettes souris tombait à 11 %. Ces inhibitions de rosettes se maintenaient jusqu'à la dilution 1/20.

III. ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE APRES MARQUAGE PAR L'IMMUNOPEROXYDASE

La fig. 5 illustre les résultats obtenus en microscopie électronique avec $ABCS_1$ et la technique d'immunoperoxydase. Aucun thymocyte n'était marqué. 20 à 25 % des lymphocytes périphériques, plutôt villoeux, présentaient un marquage membranaire en "spots" sur toute la surface de la cellule (la fixation des

cellules empêchaient le capping). Les cellules monocytaires étaient elles aussi marquées avec un aspect semblable mais les "spots" étaient plus fins que sur les lymphocytes positifs.

L'existence d'une certaine activité de ABCS₁ sur les monocytes comme le montraient la cytotoxicité et l'étude ultrastructurale après marquage immuno-enzymatique nous a conduit à absorber ABCS₁ sur des cellules monocytaires jusqu'à ce que toute activité cytotoxique ait disparu sur ces cellules. Nous avons choisi pour l'absorption les monocytes qui étaient les plus sensibles à ABCS₁ parmi les 5 patients étudiés atteints de leucémie monoblastique ou myélomonocytaire. ABCS₂ était le résultat de l'absorption de ABCS₁ avec 3×10^8 monocytes/ml d'antisérum.

Comme le montre la figure 6, il n'existait plus aucun marquage immunoenzymatique au niveau des monocytes avec ABCS₂. Par contre le marquage des lymphocytes par ce deuxième antisérum n'était pas modifié puisque nous retrouvons un pourcentage de lymphocytes marqués semblable à celui qui était observé avec ABCS₁. L'aspect du marquage membranaire était le même : discontinu, en spots sur toute la surface de la cellule ; seule "l'intensité" du marquage était plus faible.

La possibilité d'absorber l'activité anti-monocytes sans modifier l'activité antilymphocytes B démontrait la présence sur les lymphocytes B de groupes antigéniques spécifiques non retrouvés sur les monocytes et que nous avons appelés HBLA (Human specific B-Lymphocyte differentiation antigens).

B. ETUDE DE L'ACTIVITE DE ABCS SUR LES TRICHOLEUCOCYTES

I. ACTIVITE CYTOTOXIQUE

- L'étude a porté sur les TL de 9 patients : dans 5 cas les cellules étaient d'origine splénique, séparées sur colonne de nylon ; dans 4 cas où il existait un envahissement sanguin important, les TL étaient séparés à partir du sang périphérique sur gradient de Ficoll-Hypaque.

- Une moyenne de 70 % de TL (extrêmes : 58 - 90) étaient tuées par ABCS₁ en présence de complément. Cette moyenne était plus faible avec ABCS₂ : 50,5 % (39,5 - 66, 5).

.../...

- La fig. 7 montre qu'il était possible d'annuler complètement l'activité de ABCS₁ en pratiquant des absorptions complémentaires de l'antisérum avec des TL : 3×10^8 et 4×10^8 TL respectivement étaient nécessaires pour absorber l'activité cytotoxique de 1 ml de ABCS₁ sur les cellules de LLC et les lymphocytes périphériques normaux. Des résultats équivalents étaient obtenus par l'absorption de ABCS₁ avec des nombres comparables de cellules de LLC. L'activité de ABCS₂ disparaissait après absorption de l'antisérum avec seulement $2,5 \times 10^8$ TL ou cellules de LLC/ml.

II. MARQUAGE IMMUNOENZYMATIQUE

L'étude ultra structurale après technique d'immunoperoxydase montrait un marquage de tous les TL par ABCS₁ (fig. 5). L'aspect de ce marquage était identique à celui observé sur les lymphocytes normaux : discontinu en spots sur toute la membrane cellulaire.

La fig. 6 montre que l'absorption complémentaire de l'antisérum avec les monocytes ne modifiait pas le marquage des TL puisque toutes ces cellules apparaissaient marquées avec ABCS₂ comme avec ABCS₁.

Les TL étudiés étaient porteurs des antigènes dénommés HBLA.

C. ACTIVITE CYTOTOXIQUE DE L'ALLO ANTISERUM ANTI HLA-DR

L'activité de l'allo antisérum anti HLA-DR a été étudiée en cytotoxicité en présence de complément sur diverses cellules :

- Cet antisérum tuait une moyenne de 23,5 (extrêmes 16,5 - 33) des lymphocytes périphériques de 10 sujets normaux.

- Chez 8 patients atteints de LLC, 68,5 % (extrêmes : 32 - 85) des cellules étaient sensibles à l'antisérum.

- L'étude de la sensibilité des TL à l'antisérum a été pratiquée chez 6 malades : une moyenne de 61 % des cellules étaient tuées par l'antisérum (valeurs extrêmes : 25 - 79).

.../...

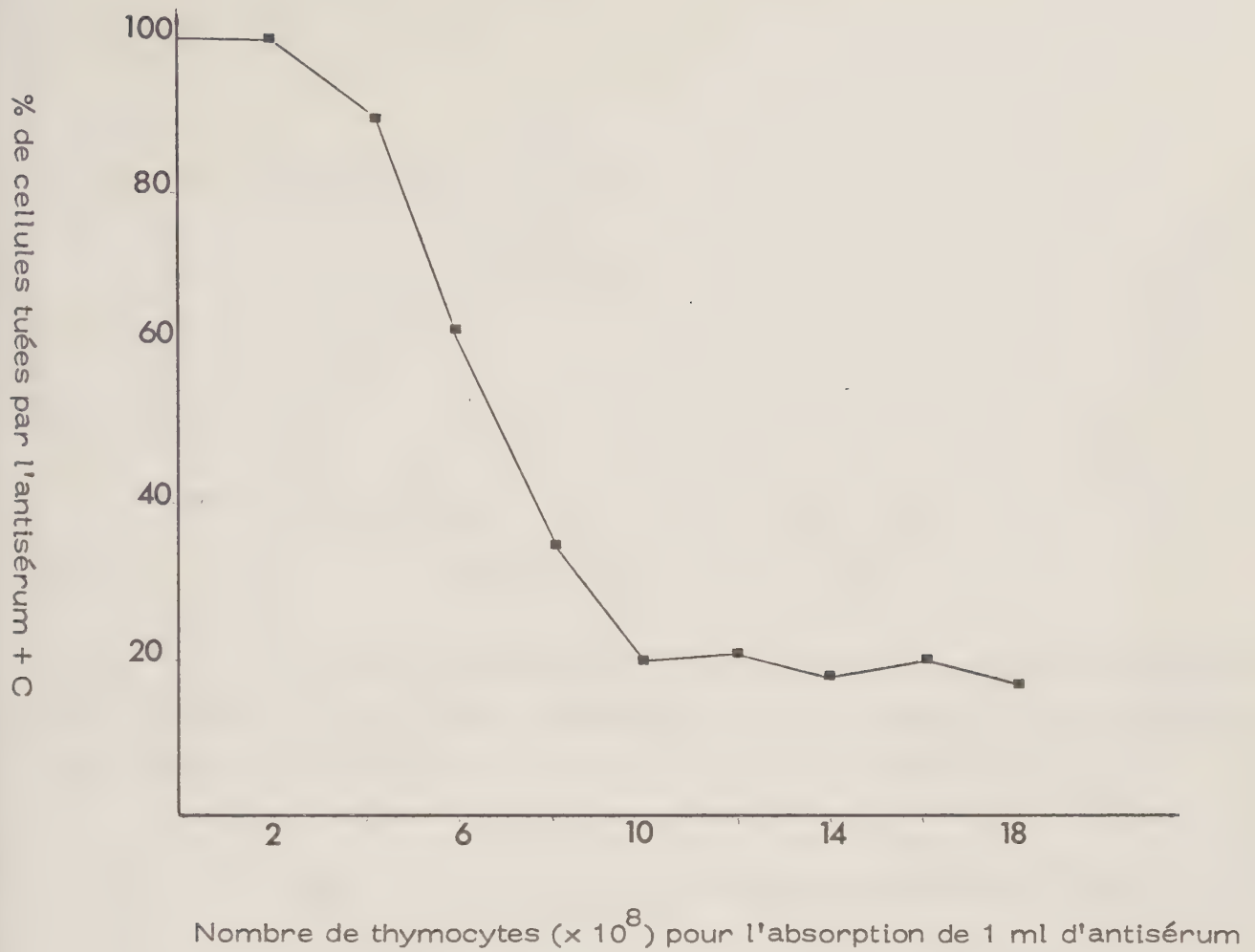


Fig. 1 Absorption de l'antisérum antilymphocytes B avec des thymocytes humains (l'antisérum a été préalablement absorbé avec des Ig humaines et des GR AB). Chaque étape d'absorption comprenait l'incubation de l'antisérum pendant 1 heure à 37°C avec 2×10^8 thymocytes/ml. Après chacune de ces étapes, l'antisérum était testé en cytotoxicité sur des lymphocytes du sang périphérique de sujets normaux en présence de complément de lapin (C).

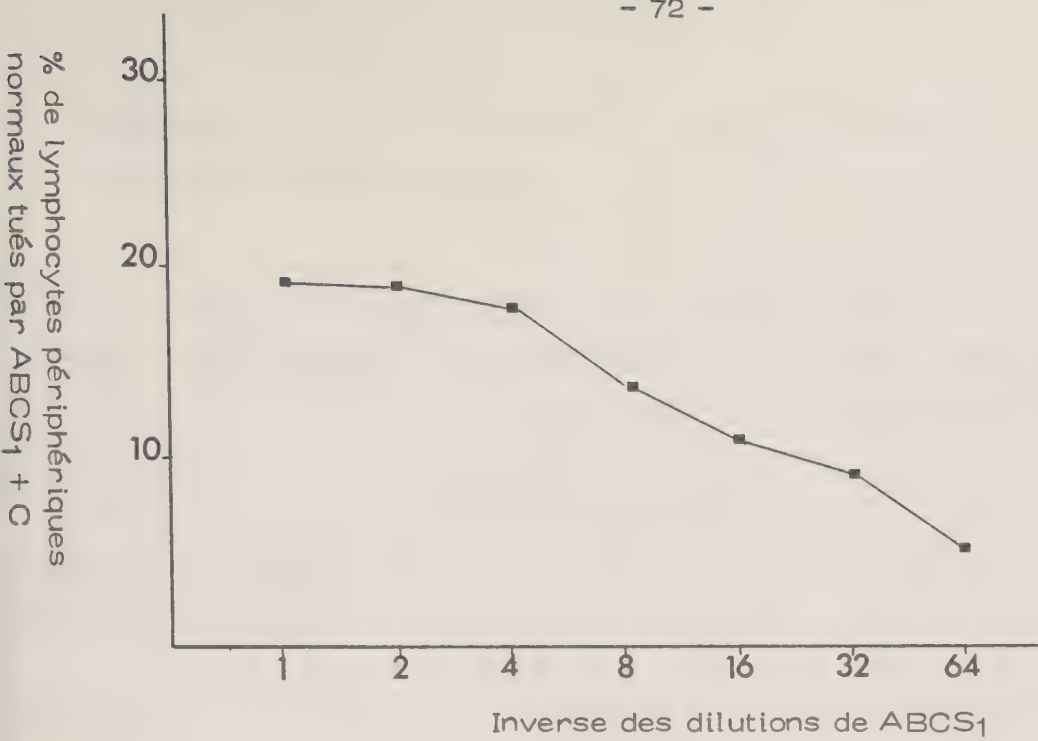


Fig. 2 Activité cytotoxique de ABCS₁ + C sur des lymphocytes périphériques de sujets normaux. ABCS₁ était défini comme l'antisérum antilymphocytes B non dilué et absorbé sur Ig, GR AB et 12×10^8 thymocytes/ml.

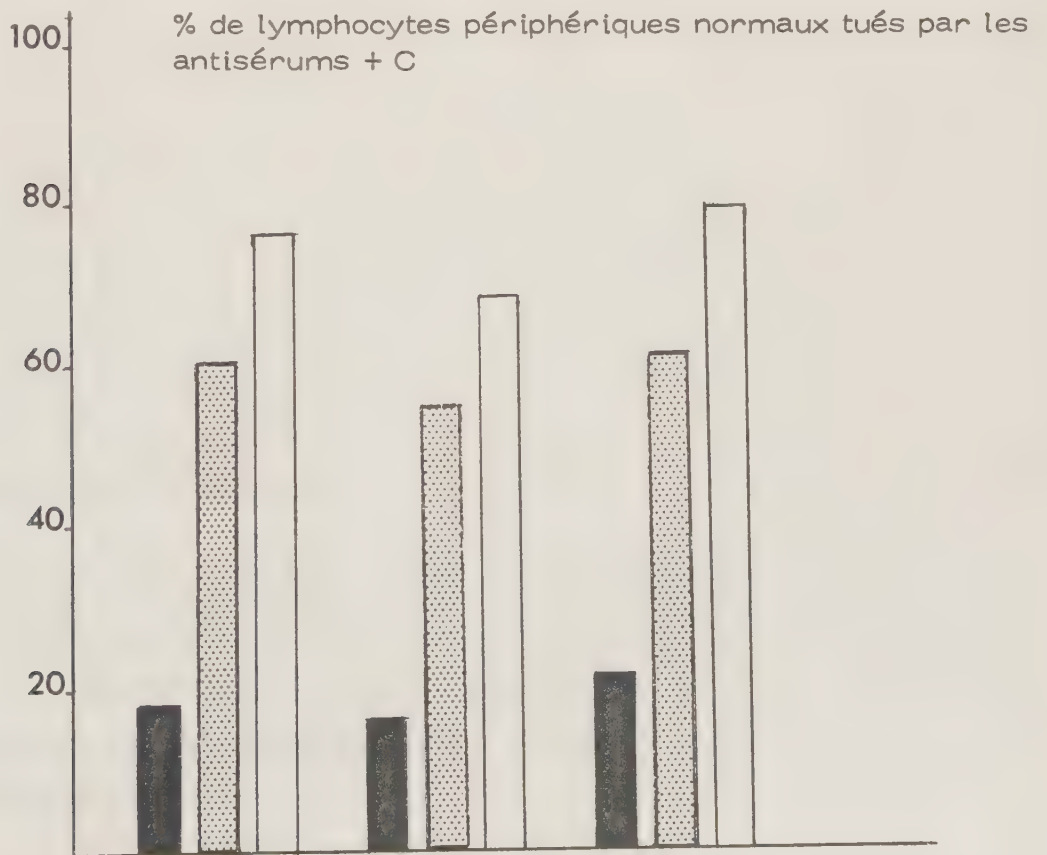


Fig. 3 Additivité des activités cytotoxiques (colonne blanche) de ABCS₁ + C (colonne noire) et d'un antisérum antilymphocytes T (colonne en pointillés) sur les lymphocytes du sang périphérique de 3 sujets normaux.

Tableau 2. : Activité cytotoxique de ABCS₁ en présence de complément sur des cellules de sources diverses.

Origine des cellules	Nombre de donneurs	Index de cytotoxicité en (%) : moyenne et valeurs extrêmes
phoblastes de lignées ulaires B en culture	5	92 (85 - 97)
monocytes	10	2 (0 - 5)
phocytes du sang phérique (sujets normaux)	20	18,5 (12 - 25)
ules de LLC	15	72 (50 - 92)
ules malignes d'un phome à cellules convolutées	1	5
ules "nulles"	1	2
ules monocytaires	5	35 (15 - 45)

LLC : leucémie lymphoïde chronique. Les cellules "nulles" ont été isolées des cellules mononucléées du sang périphérique par filtration à travers une colonne de Ig et par élimination des cellules formant des rosettes E à travers un gradient de HYPAC. Les cellules monocytaires provenaient de patients atteints de leucémie myéloblastique ou myélomonocytaire.

% de cellules formant des rosettes

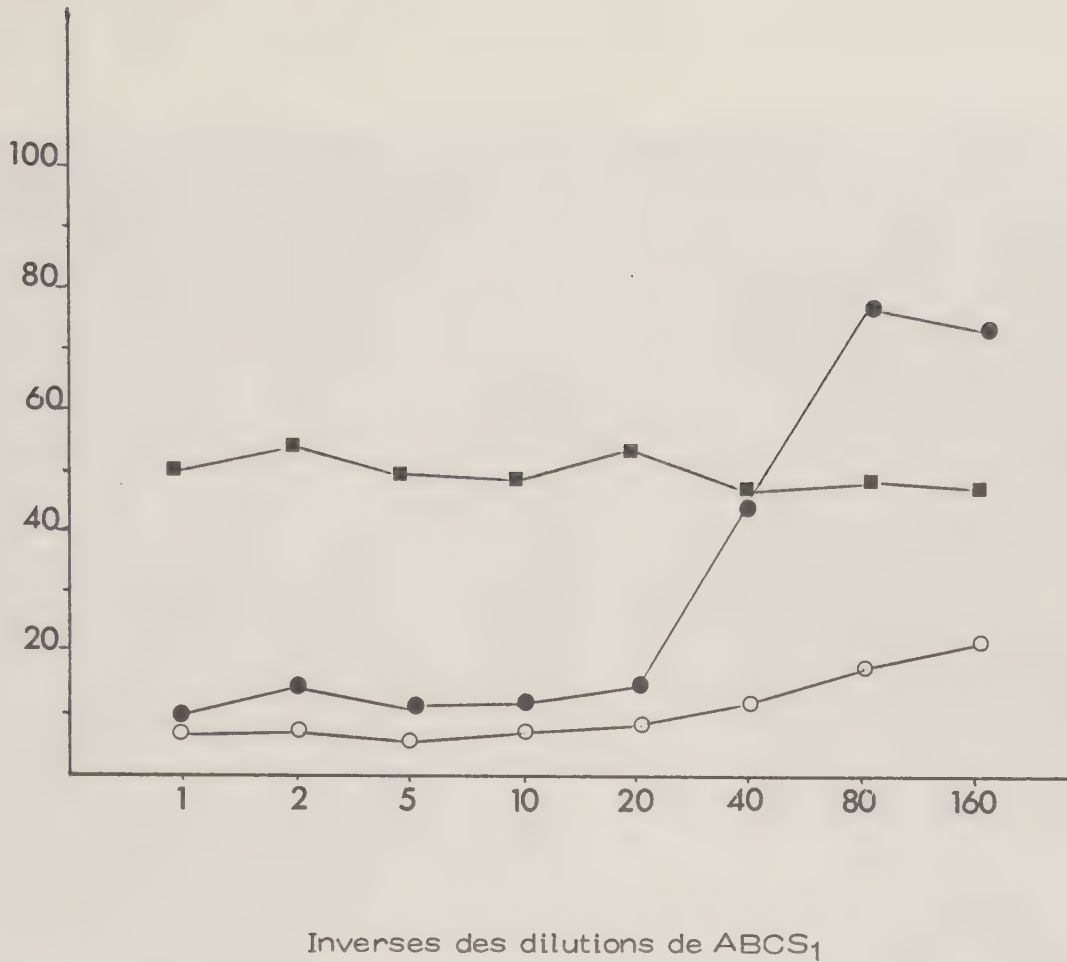


Fig. 4 Action de ABCS₁ sur la formation des rosettes. Les techniques de rosettes étaient réalisées après une incubation préalable des lymphocytes avec diverses dilutions de ABCS₁. Les lymphocytes utilisés pour la formation des rosettes E (■—■) et des rosettes EAC (○—○) étaient des lymphocytes normaux du sang périphérique. Les pourcentages respectifs de rosettes E et EAC lorsque les lymphocytes étaient pré-incubés avec du milieu RPMI 1640 au lieu de ABCS₁ étaient de 52 % et 21 %. Les lymphocytes utilisés pour la formation de rosettes souris (●—●) étaient des cellules de LLC dont 75 à 80 % d'entre elles formaient spontanément de telles rosettes.

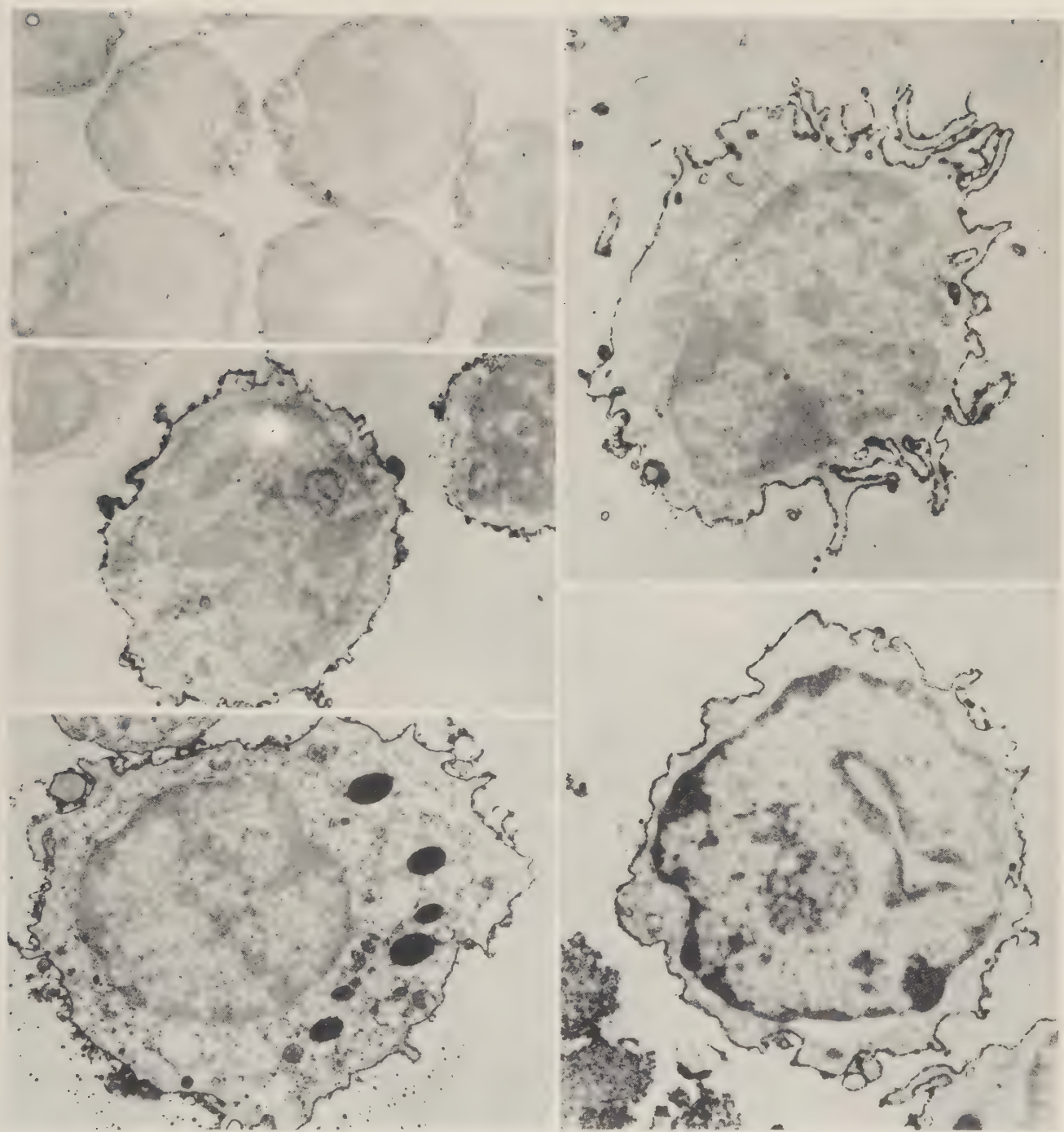


Fig 5

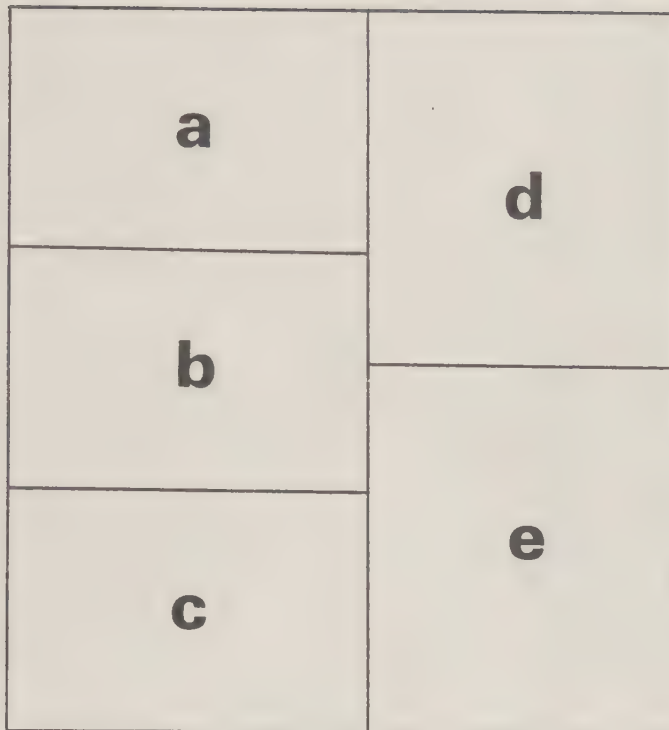


Fig. 5 Photographies de microscopie électronique après marquage par l'immunoperoxydase avec ABCS₁. Grossissement x 8000 - 16000. Les thymocytes (a) ne sont pas marqués à la différence des lymphocytes B du sang périphérique (b) ; les monocytes ayant phagocyté du latex sont aussi marqués par ABCS₁ (c) mais leur marquage semble moins intense que celui des lymphocytes B ; tous les TL sont marqués par ABCS₁ (d) ; (e) représente le marquage par l'antisérum de cellules malignes d'un lymphome non Hodgkinien.

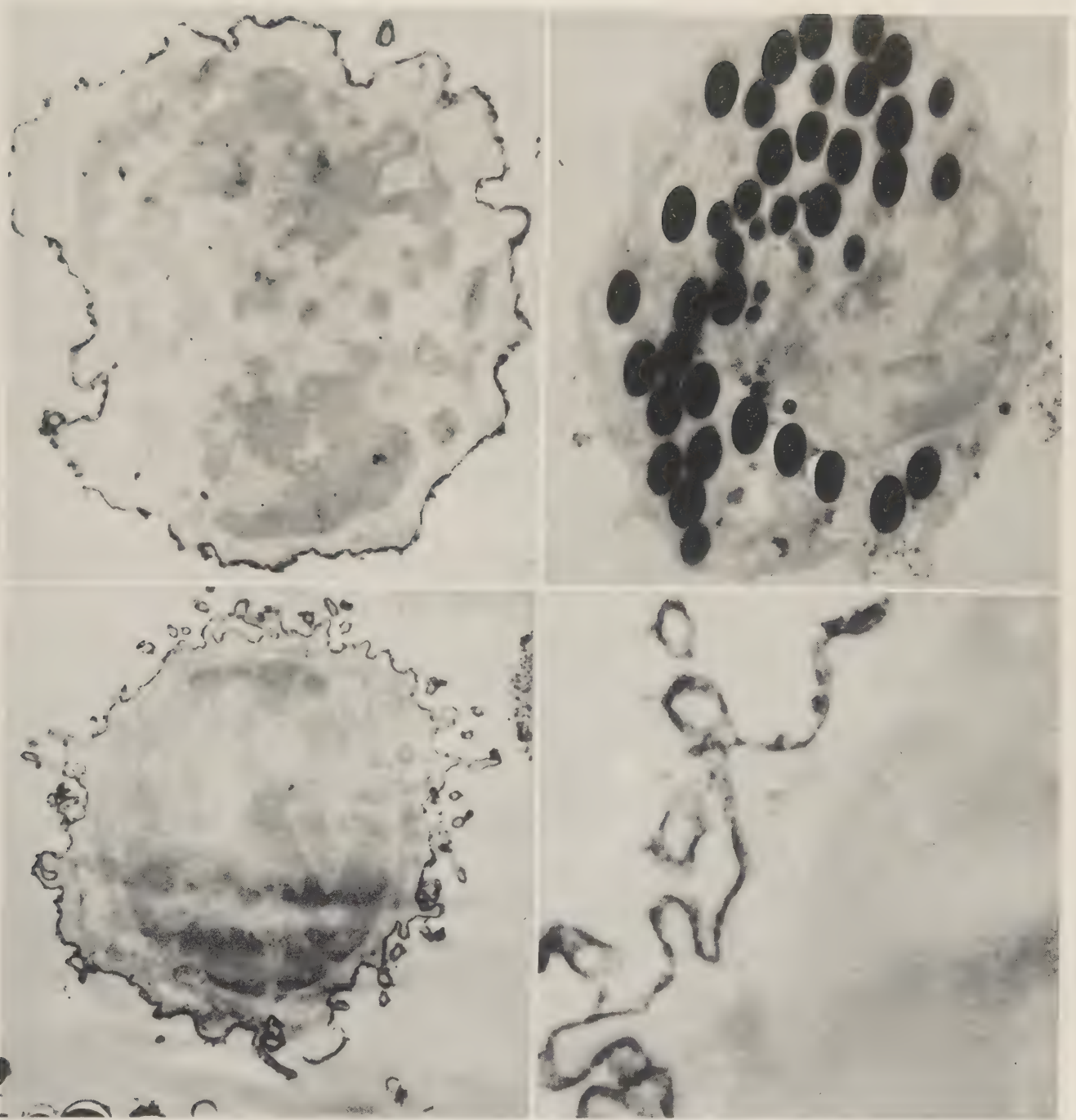


Fig 6

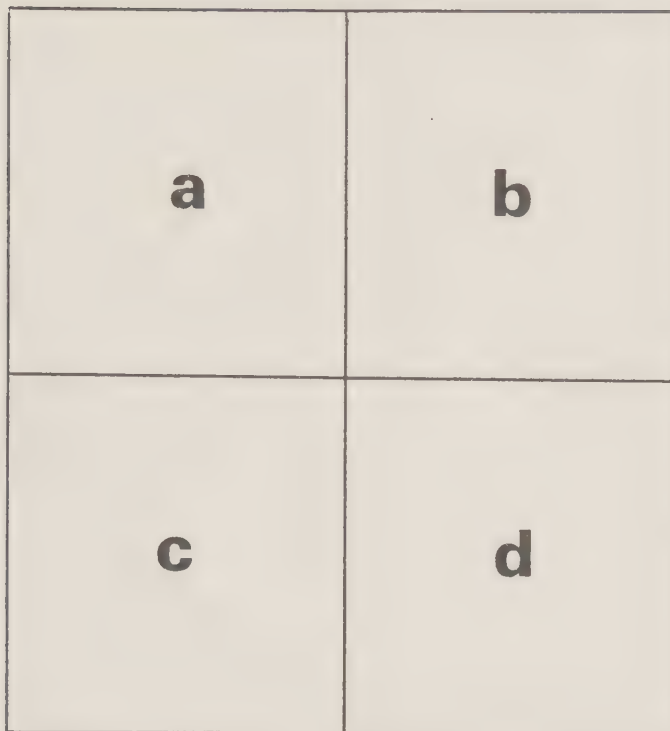
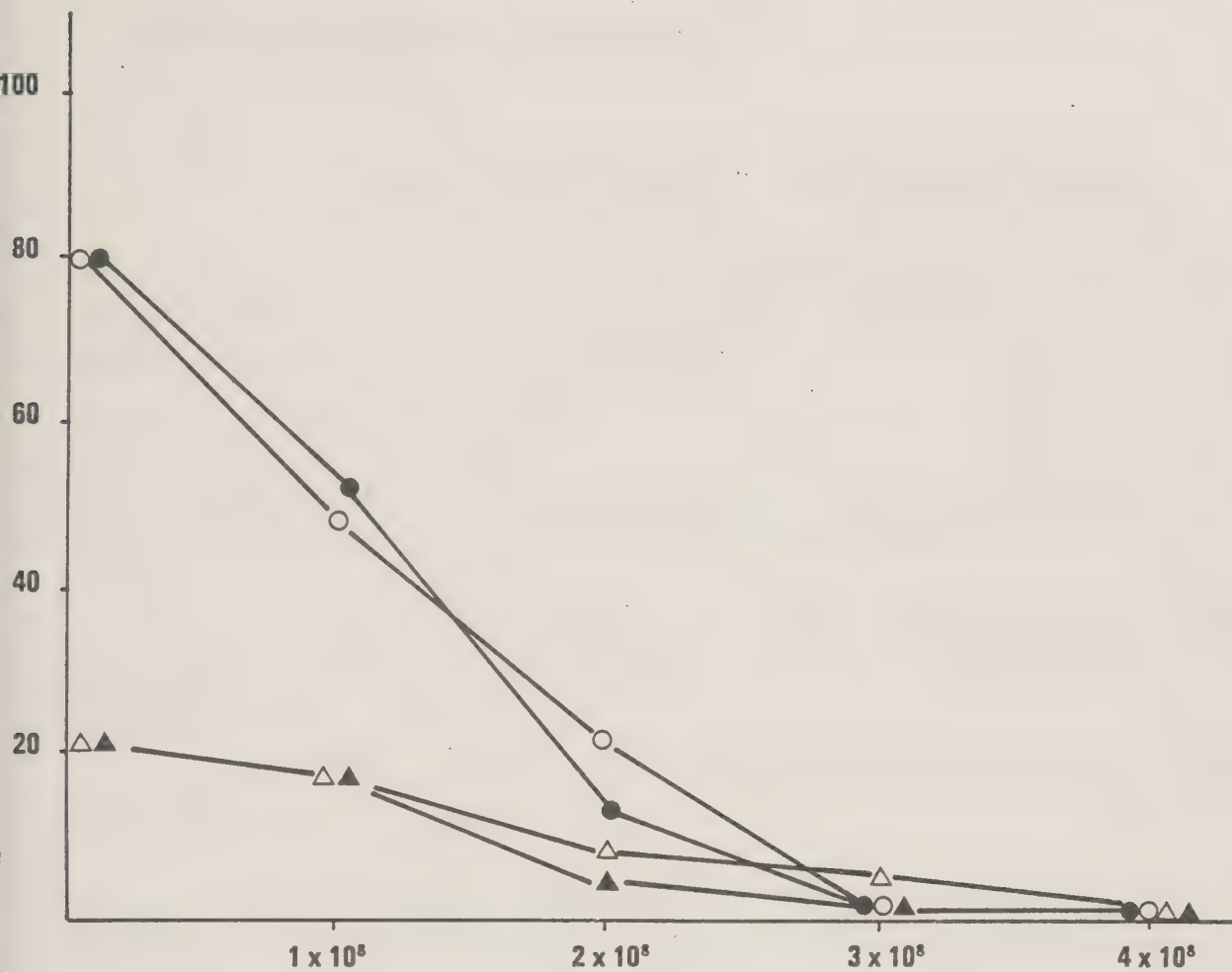


Fig. 6 Photographies de microscopie électronique après marquage par l'immunoperoxydase avec $ABCS_2$. Grossissement $\times 13600 - 45000$. L'absorption de $ABCS_1$ avec des cellules monocytaires, conduisant à $ABCS_2$, n'a pas altéré le marquage des lymphocytes B du sang périphérique (a) alors que les monocytes ne sont plus marqués par $ABCS_2$ (b) ; les TL sont toujours marqués par ce 2^e antisérum (c) dépourvu d'activité animonocytaire ; (d) représente, grâce à un plus fort grossissement, l'aspect discontinu, en spots du marquage de la membrane cellulaire d'un TL.



Nombre de TL ou de cellules de LLC pour l'absorption de 1 ml de ABCS₁

Fig. 7 Activité cytotoxique de ABCS₁ + C :

- 1) Sur des lymphocytes périphériques normaux (Δ—Δ) et sur des cellules de LLC (○—○) avant et après absorption de ABCS₁ avec des TL
- 2) Sur des lymphocytes périphériques normaux (▲—▲) et sur des cellules de LLC (●—●) avant et après absorption de ABCS₁ avec des cellules de LLC.

D. PROPRIETES DE L'ANTISERUM ANTITRICHOLEUCOCYTES (AHCS)

I. ETUDE DE AHCS EN CYTOTOXICITE

1) Cytotoxicité de l'antisérum avant et après absorption

L'antisérum tuait avant toute absorption 100 % des lymphocytes périphériques normaux en présence de complément. Ce pourcentage diminuait après absorption de l'antisérum sur Ig, GR AB et thymocytes pour atteindre un plateau à partir de 11 étapes d'absorption sur thymocytes : dès lors l'antisérum ne tuait plus qu'une moyenne de 22,5 % des lymphocytes normaux. Cette activité cytotoxique ne diminuait pas si l'on poursuivait les absorptions. (fig. 8).

Nous avons donné le nom de AHCS₁ à l'antisérum antitricholeucocytes non dilué absorbé sur Ig et GR AB et sur 24×10^8 thymocytes/ml (12 étapes d'absorption).

La fig. 9 montre qu'un plateau de cytotoxicité était observé pour les dilutions de AHCS₁ jusqu'au 1/8.

L'utilisation simultanée d'un antisérum antilymphocytes T et de AHCS₁ montrait un effet additif en cytotoxicité sur les lymphocytes périphériques d'un sujet normal. Aucun effet additif n'était observé si l'on utilisait en même temps ABCS₁ et AHCS₁. (fig. 10)

L'absorption de AHCS₁ avec 5×10^8 cellules de LLC/ml enlevait toute activité de l'antisérum sur les lymphocytes normaux et sur les cellules de LLC. Cependant cet antisérum anti TL absorbé sur cellules de LLC était encore cytotoxique sur une moyenne de 41 % (extrêmes 15 - 70,5) des TL. (fig. 11). L'absorption de l'activité de AHCS₂ sur les lymphocytes normaux et les cellules de LLC ne nécessitait que 3×10^8 cellules de LLC/ml.

2) Cytotoxicité de AHCS pour des cellules d'origine variée

Nous avons résumé dans le tableau 3 le pourcentage de diverses cellules tuées par AHCS₁ en présence de complément :

- Un pourcentage moyen de 89 % (extrêmes : 69 - 95) de TL était tué par l'antisérum
- Une moyenne de 22,5 % (extrêmes : 16 - 34) de lymphocytes du

.../...

sang périphérique de 10 sujets normaux était sensible à AHCS₁.

- Moins de 5 % de thymocytes étaient tués par l'antisérum alors que 91 % de lymphoblastes de lignées B en culture étaient sensibles.

- Les cellules de LLC de 10 patients ont été testés avec AHCS₁ : l'index de cytotoxicité obtenu était élevé : 83 % en moyenne (extrêmes : 61 - 91).

- 27 à 47 % des cellules monocytaires de 3 patients atteints de leucémie monoblastique ou myélomonocytaire étaient tuées par AHCS₁.

Après absorption sur cellules monocytaires, l'antisérum AHCS₂ était toujours cytotoxique pour les cellules B (cellules de LLC, lymphoblastes B) et pour un pourcentage moyen de 70,5 % des TL.

II. ACTION DE AHCS₁ SUR LA FORMATION DES ROSETTES

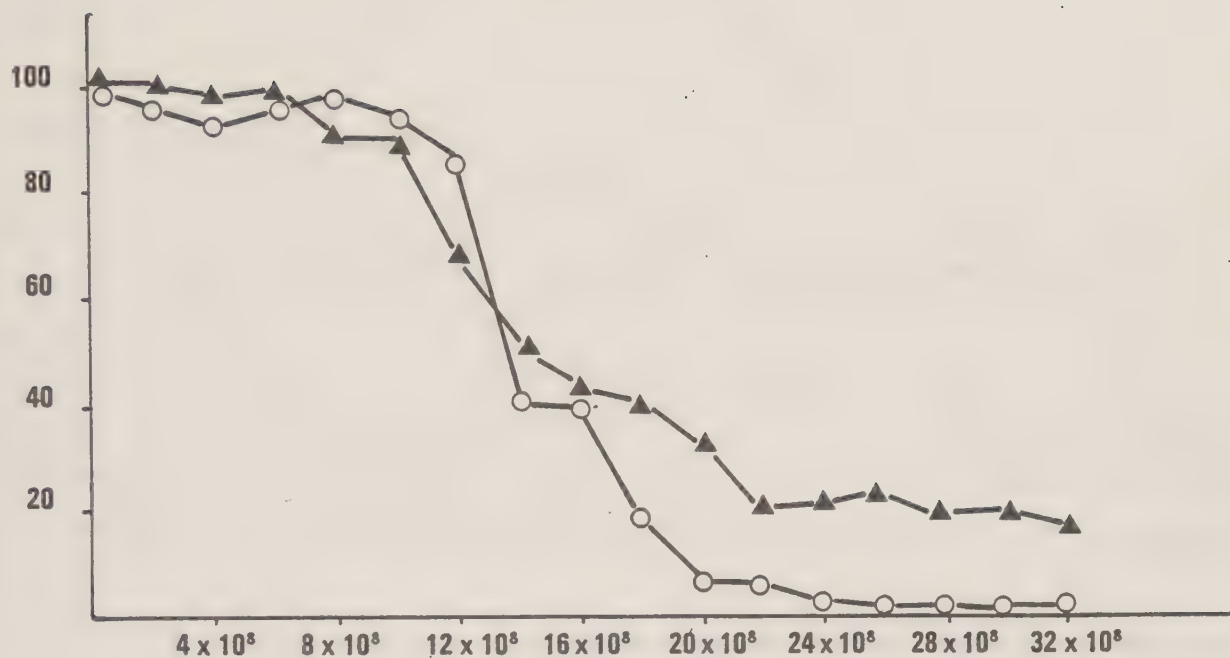
AHCS₁ inhibait de façon significative la formation des rosettes EAC dont le pourcentage passait de 23 % à 10 % lorsque les lymphocytes étaient pré-incubés avec l'antisérum. La proportion de lymphocytes formant des rosettes souris chez notre patient atteint de LLC chutait de 75 % à 18 % dans les mêmes conditions. Ces inhibitions de la formation de rosettes étaient stables pour des dilutions de l'antisérum jusqu'au 1/10^e. L'incubation préalable des lymphocytes avec AHCS₁ n'entraînait aucune modification dans la formation des rosettes E. (Fig. 12).

III. ETUDE DE AHCS PAR LA TECHNIQUE D'IMMUNOPEROXYDASE

La fig. 13 montre l'aspect ultrastructural des cellules mononucléées du sang périphérique après marquage immunoenzymatique avec AHCS₁ : environ 25 % des lymphocytes, d'aspect plutôt villeux étaient marqués de même que les monocytes. Tous les TL apparaissaient marqués avec l'antisérum. l'aspect du marquage était le même que celui observé avec le sérum antilymphocytes B. Après absorption sur cellules monocytaires, le marquage par l'antisérum (AHCS₂) disparaissait au niveau des monocytes mais persistait inchangé sur 20 à 25 % des lymphocytes et sur tous les TL.

L'hétéroantisérum anti TL possédait donc les mêmes propriétés que notre antisérum antilymphocytes B en cytotoxicité, inhibition de rosettes et marquage immunoenzymatique.

% de cellules tuées par l'antisérum + C



Nombre de thymocytes pour l'absorption de 1 ml d'antisérum

Fig. 8 Absorption de l'antisérum anti TL avec des thymocytes humains (après absorption préalable avec des Ig et des GR AB). Chaque étape d'absorption comporte l'incubation de l'antisérum avec 2×10^8 thymocytes/ml pendant 1 heure à 37°C . Après chacune de ces étapes, l'antisérum est testé en cytotoxicité en présence de complément sur des lymphocytes normaux du sang périphérique (▲—▲) et sur des thymocytes (○—○).

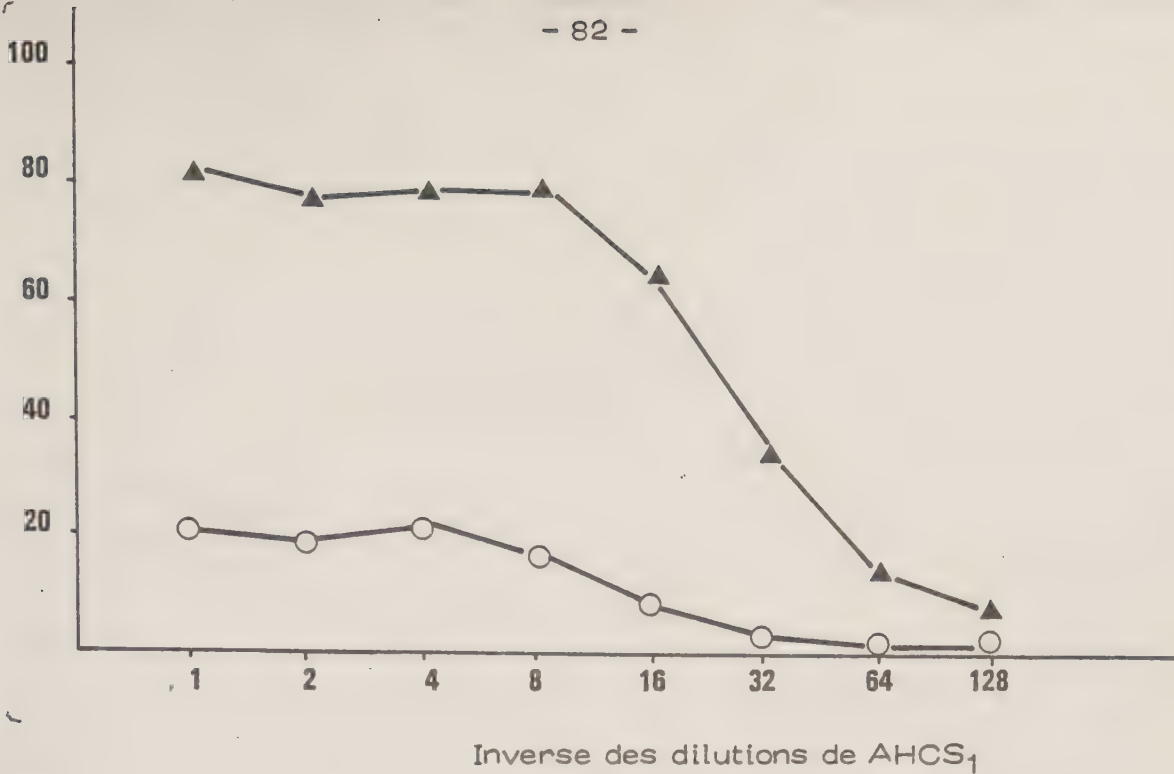


Fig. 9 Activité cytotoxique de AHCS₁ + C sur des lymphocytes périphériques normaux (O—O) et sur des cellules de LLC (▲—▲). AHCS₁ était défini comme l'antisérum anti TL absorbé avec des Ig, des GR AB et 24×10^8 thymocytes/ml.

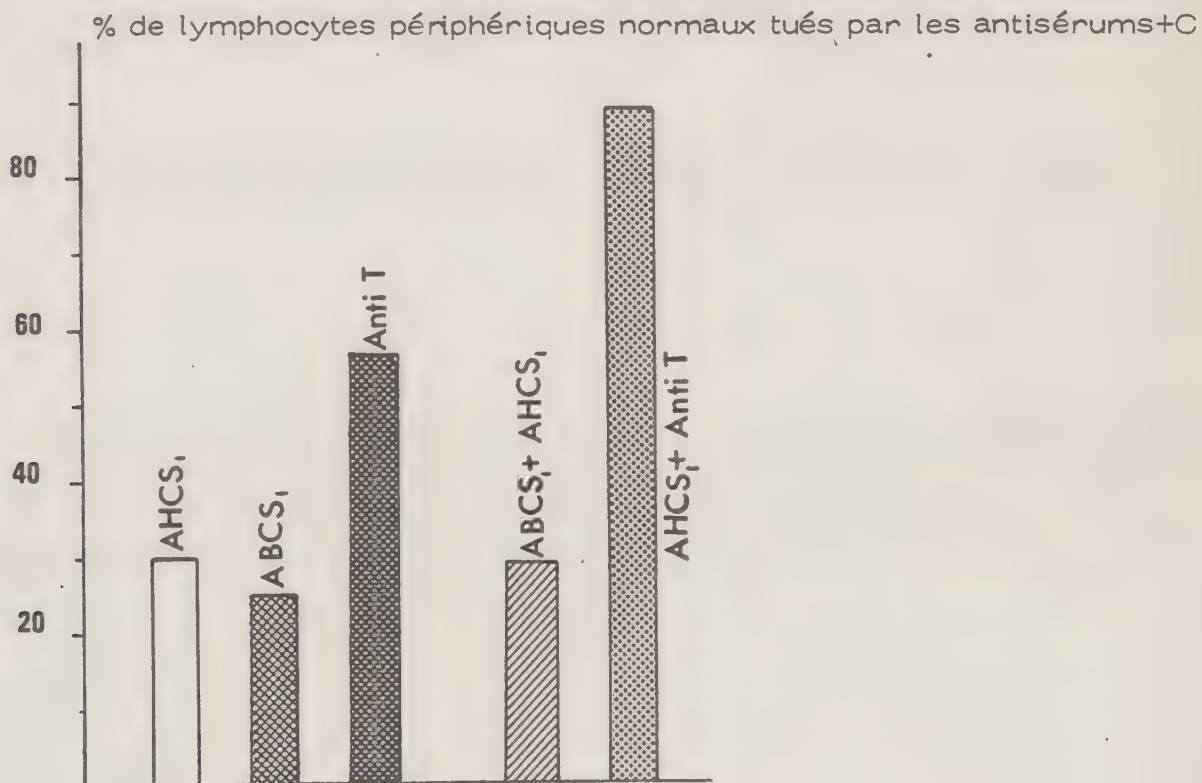
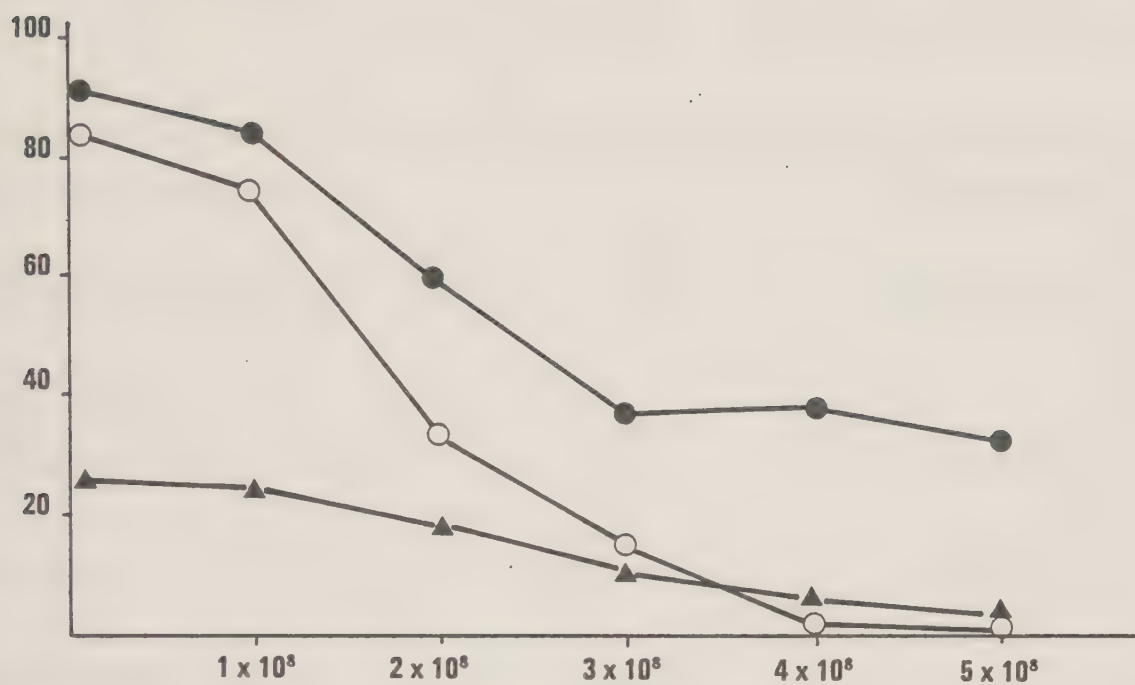


Fig. 10 L'utilisation simultanée de AHCS₁ + C (colonne blanche) et d'un antisérum antilymphocytes T (colonne sombre) montrait un effet additif en cytotoxicité (colonne en pointillés) sur les lymphocytes périphériques normaux. Il n'était pas noté d'effet additif (colonne hachurée) si l'on utilisait en même temps AHCS₁ et ABCS₁ (colonne hachurée en croix).



Nombre de cellules de LLC pour l'absorption de 1 ml de AHCS₁

Fig. 11 Activité cytotoxique de AHCS₁ + C sur des lymphocytes périphériques normaux (▲—▲), des cellules de LLC (○—○) et des TL (●—●), avant et après absorption de l'antisérum avec des cellules de LLC.

Tableau 3. : Activité cytotoxique de AHCS₁ en présence de complément sur des cellules de sources diverses.

Origine des cellules	Nombre de donneurs	Index de cytotoxicité (en %) : moyenne et valeurs extrêmes
— (d'origine splénique)	5	89 (69 - 95)
— (du sang périphérique)	4	88,5 (83 - 91)
lymphocytes du sang périphérique (sujets normaux)	10	22,5 (16 - 34)
lymphocytes	5	4,5 (2 - 10)
lymphoblastes de lignées cellulaires B en culture	3	91 (87 - 93)
cellules de LLC	10	83 (61 - 91)
cellules monocytaires	3	39,5 (27 - 47)

tricholeucocytes (Tl) d'origine splénique étaient isolés sur une colonne de nylon. Les du sang périphérique étaient séparés par un gradient de Ficoll-Hypaque lorsqu'il exis-
un important envahissement sanguin.

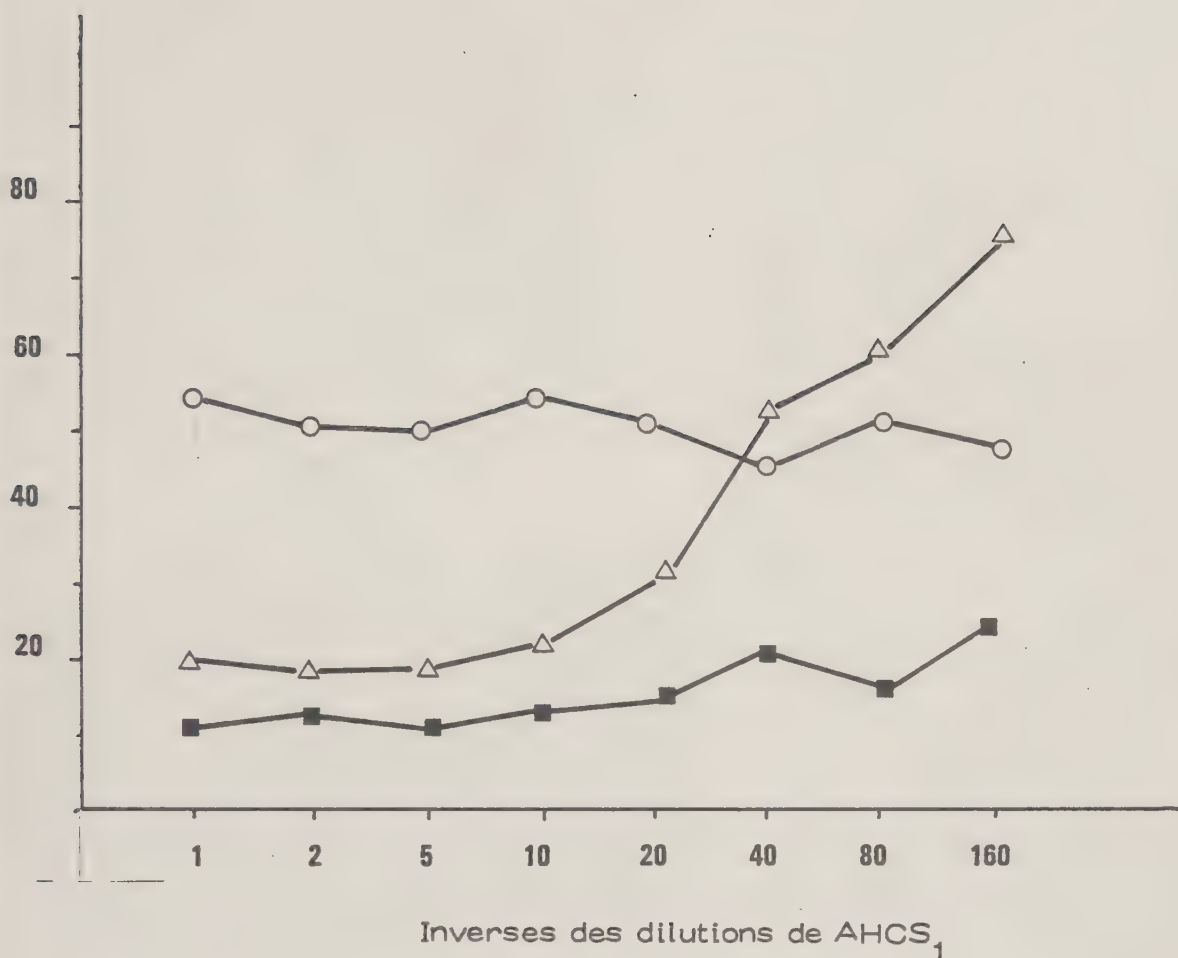


Fig. 12 Action de AHCS₁ sur la fonction des rosettes. Les techniques habituelles étaient précédées de l'incubation des lymphocytes avec diverses dilutions de AHCS₁. Les lymphocytes utilisés pour l'étude des rosettes E (O—O) et des rosettes EAC (■—■) étaient des lymphocytes périphériques normaux. En l'absence de pré-incubation des lymphocytes avec AHCS₁ les % respectifs de rosettes E et EAC étaient de 55 et de 23 %. Les lymphocytes utilisés pour l'étude des rosettes souris étaient des cellules de LLC dont 75 à 80 % formaient spontanément de telles rosettes (Δ—Δ).

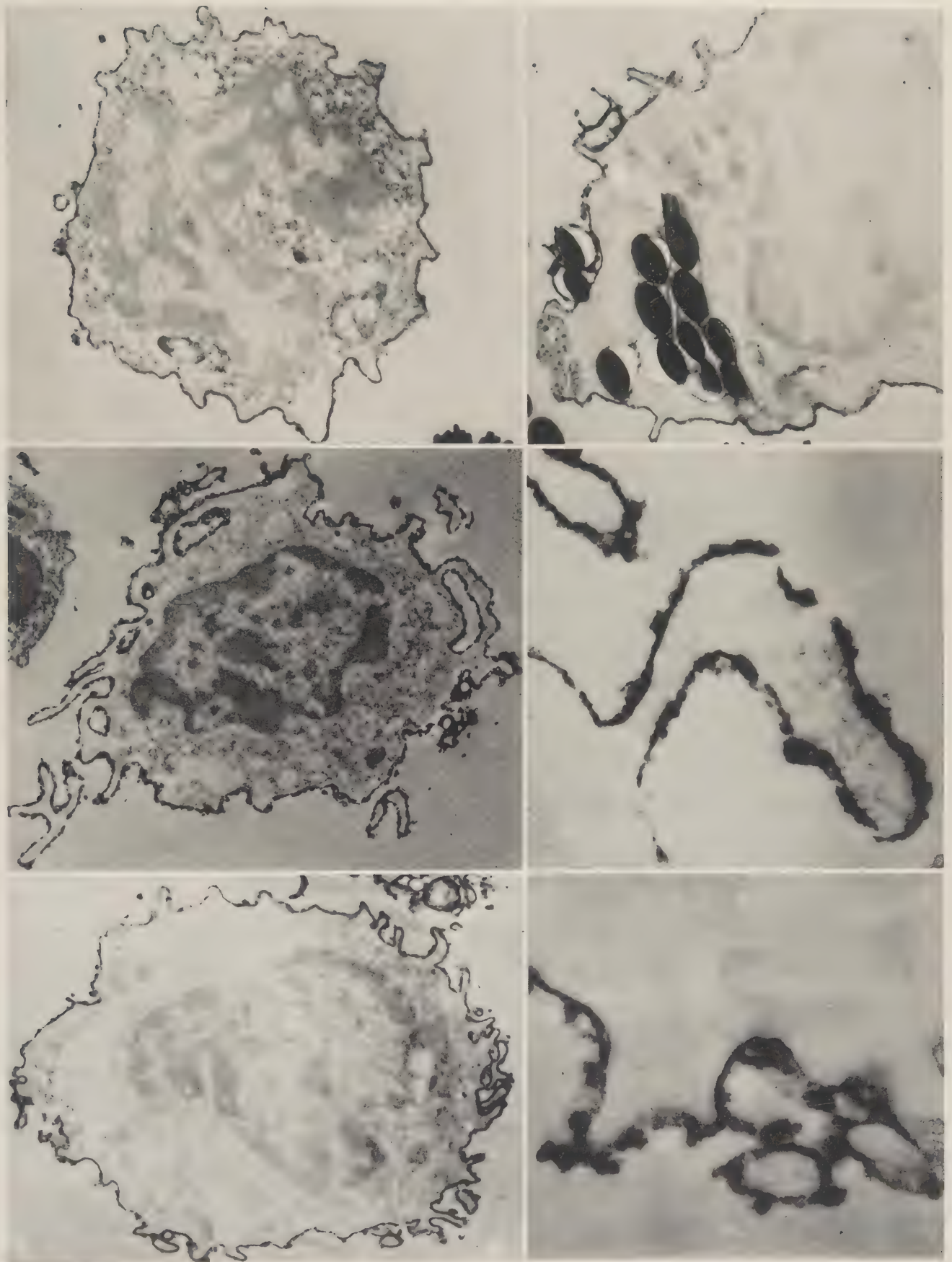


Fig 13



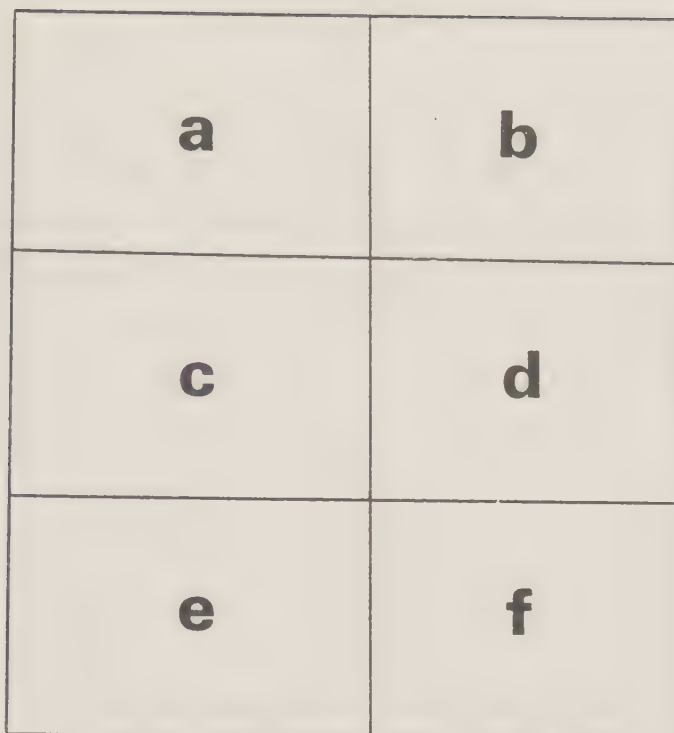


Fig. 13 Photographies de microscopie électronique après marquage par l'immunoperoxydase avec les antisérums anti TL absorbés. Grossissement $\times 15800 - 66000$. 20 à 25 % des lymphocytes périphériques, d'aspect plutôt vilieux sont marqués par AHCS₁ (a) de même que les monocytes (b) et tous les TL (c) ; (d) représente grâce à un fort grossissement l'aspect discontinu en spots du marquage au niveau de la membrane cellulaire des TL. L'absorption de AHCS₁ avec des monocytes conduit à un 2^e antisérum AHCS₂ dépourvu d'activité antimonocytaire mais conservant son activité antilymphocytes B ; tous les TL demeurent marqués par AHCS₂ (e) et (f).

DISCUSSION

Les marqueurs de surface des TL ont fait l'objet de multiples travaux comme nous l'avons vu précédemment. Cependant les antigènes de membrane des TL n'ont été que très peu étudiés. L'obtention d'un antisérum reconnaissant des groupes antigéniques spécifiques des lymphocytes B et absents de la surface des monocytes nous a permis d'aborder l'étude des antigènes de différenciation des TL et de la compléter par l'analyse des propriétés d'un antisérum anti-TL.

Après absorption sur Ig, GR AB et thymocytes, l'hétéroantisérum antilymphocytes B préparé chez le lapin par immunisation avec des lymphoblastes B avait perdu toute activité contre les thymocytes et les lymphocytes T périphériques : au bout de 5 étapes d'absorption sur thymocytes, il apparaissait un plateau de cytotoxicité à l'égard des lymphocytes du sang périphérique, non modifié par les dilutions de l'antisérum jusqu'au 1/4. Ces résultats étaient en faveur d'une certaine homogénéité de la population de cellules reconnue par l'antisérum absorbé. L'additivité de la cytotoxicité avec celle d'un sérum antilymphocytes T et le respect de la formation des rosettes E excluaient la présence de lymphocytes T dans la population identifiée par l'antisérum. La sensibilité de diverses cellules de type B à l'antisérum en présence de complément, l'inhibition de la formation des rosettes EAC et des rosettes souris, l'absorption de l'activité de l'antisérum après incubation avec des cellules de LLC prouvaient l'activité antilymphocytes B de l'antisérum. Il existait cependant une activité cytotoxique modérée antimonocytes ce que confirmait l'étude ultrastructurale après marquage immunoenzymatique : les cellules ayant phagocyté le latex présentaient en effet un marquage membranaire discontinu en spots du même type (mais moins marqué semble-t-il), que celui des lymphocytes positifs. Ceux-ci représentaient 20 à 25 % des lymphocytes périphériques: les résultats précédents de cytotoxicité et d'inhibition de rosettes, l'absence de marquage des thymocytes et de cytotoxicité à l'égard des cellules "nulles" (et dans une moindre mesure l'aspect plutôt vilieux des lymphocytes marqués) prouvaient la nature "B" des lym-

phocytes identifiés.

Après absorption sur monocytes l'activité antimonocytaire de notre premier antisérum antilymphocytes B (ABCS₁) disparaissait en cytotoxicité et en étude ultrastructurale après marquage immunoenzymatique. Seule persistait inchangée l'activité antilymphocytes B : le même pourcentage de lymphocytes périphériques était marqué par ABCS₂. Cependant le "titre" cytotoxique de ce deuxième antisérum était plus faible que celui de ABCS₁, "raison" de sa spécificité, expliquant les valeurs plus basses des index de cytotoxicité et la nécessité de recourir avec cet antisérum à des méthodes plus précises comme l'immunofluorescence indirecte ou le marquage immunoenzymatique.

Notre étude démontrait qu'il existait au moins 2 types d'activité dans nos antisérums antilymphocytes B : l'une était dirigée contre des antigènes présents sur les lymphocytes B et les monocytes et non retrouvés sur les autres cellules humaines (HBLMA : Human B-Lymphocyte and Monocyte common Antigens) ; l'autre était dirigée contre des antigènes présents uniquement sur les lymphocytes B (HLA). ABCS₁ contenait les 2 types d'activité alors que ABCS₂ ne contenait que la seconde.

Les TL de 9 patients se sont révélés sensibles aux 2 antisérums antilymphocytes B en cytotoxicité. De plus, l'absorption de ABCS₁ et de ABCS₂ avec les TL faisaient disparaître leur activité dans les mêmes conditions que s'ils étaient absorbés avec les cellules de LLC. Il est à noter que lorsque l'isolement des TL se faisait sur un sang périphérique envahi, la population de cellules mononucléées séparée sur gradient de Ficoll-Hypaque apparaissait homogène lors de l'étude immunologique (cytotoxicité, ultrastructure, Ig de membrane) même dans les cas où l'examen cytologique ne révélait qu'un certain pourcentage de TL associé à un contingent "lymphocytaire" en fait pathologique. L'étude ultrastructurale montrait un marquage par la technique de l'immunoperoxydase de tous les TL par ABCS₁ et surtout la persistance de ce marquage avec ABCS₂ : l'absorption de l'antisérum par les monocytes n'altérait pas le marquage des TL. Ainsi tous les TL étudiés possédaient sur leur membrane les antigènes de différenciation "HLA" spécifiques des lymphocytes B et non retrouvés sur les monocytes. La présence, en outre, des antigènes communs "HBLMA" était rendue probable du fait de la complète absorption de l'activité de ABCS₁ par les TL.

De plus les TL étaient porteurs du groupe antigénique HLA-DR (HLA-D related) comme le montrait l'étude de cytotoxicité avec notre alloantisérum dirigé contre ces antigènes. Ce groupe antigénique dénommé : "Ia-like", HLA-DR ou antigène P 29/34 associé aux cellules B (Springer et coll : 1976) est l'équivalent des an-

.../...

tigènes Ia de la souris. Chez l'homme ces antigènes sont étroitement liés aux déterminants HLA-D et sont retrouvés sur les lymphocytes B, les monocytes et une sous population de lymphocytes T.

La présence de ces antigènes sur les TL était notée auparavant par divers auteurs : Naïem et coll (1977) et Cawley et coll (1978). Récemment Finkel et coll (1978) ont montré que les TL synthétisaient l'antigène P 29/34 de même que les cellules d'autres syndromes lymphoprolifératifs.

Au terme de cette première partie de notre étude, il apparaissait que les TL étudiés étaient porteurs comme les lymphocytes B des antigènes HBLA, (et probablement HBLMA) et HLA-DR. La préparation d'un antisérum anti-TL avait pour but de confirmer la présence d'antigènes de différenciation des lymphocytes B sur les TL et de rechercher la présence éventuelle d'antigènes spécifiques des TL.

Après immunisation de lapins avec une population presque pure de TL, l'antisérum obtenu a été logiquement soumis aux mêmes absorptions que l'antisérum antilymphocytes B : après élimination d'une activité éventuelle anti Ig, les absorptions sur GR AB et surtout sur thymocytes ont permis d'obtenir un plateau de cytotoxicité sur les lymphocytes normaux du sang périphérique, non modifié par des absorptions ultérieures ni par des dilutions de l'antisérum jusqu'au 1/8. Les différents résultats obtenus avec ce premier antisérum absorbé (AHCS₁) en cytotoxicité, inhibition de la formation de rosettes, marquage immunoenzymatique étaient identiques à ceux obtenus avec ABCS₁. L'existence d'une activité anti monocytes nous a conduit à absorber AHCS₁ avec des cellules monocytaires. L'antisérum obtenu (AHCS₂) avait perdu toute activité antimonocytes mais conservait intacte son activité antilymphocytes B et anti TL. Ainsi nous retrouvions dans nos antisérums anti TL les 2 activités anti HBLMA et anti HBLA confirmant la présence de ces antigènes sur les TL. Cependant AHCS₁ et AHCS₂ ne semblaient pas être uniquement des antisérums antilymphocytes B : en incubant AHCS₁ avec des cellules de LLC il était possible d'absorber toute son activité sur les cellules "B" mais il persistait une certaine cytotoxicité à l'égard des TL puisque 41 % en moyenne de ces cellules étaient encore tuées par l'antisérum en présence de complément. Cette activité, en faveur de la présence d'antigènes spécifiques sur les TL, nous semble significative si l'on considère que AHCS₁ avait un faible titre cytotoxique et que nous avons absorbé une grande partie de son activité en l'incubant avec des cellules de LLC. Dès lors, quelle serait la signification de tels antigènes spécifiques ?

Il pourrait s'agir d'antigènes de différenciation propres à une sous-population de lymphocytes B présentant par ailleurs un potentiel de phagocytose et diverses caractéristiques morphologiques et cytochimiques. Ainsi, pour un autre type

.../...

de cellules pathologiques, les cellules de Sezary, Khan et Burt (1977) ont mis en évidence au niveau de leur membrane un antigène particulier qu'ils ont dénommé "Sigma". Un antisérum dirigé contre cet antigène leur a permis de marquer environ 6 % des lymphocytes normaux du sang périphérique.

A l'inverse la présence de tels antigènes pourraient être liée à la transformation maligne elle-même du lymphocyte. La même alternative s'applique aux autres caractéristiques du TL : ainsi certains lymphocytes normaux du sang périphérique pourraient posséder des propriétés de phagocytose (Zucker-Franklin : 1974) de même que les cellules leucémiques de divers syndromes lymphoprolifératifs E (Catovsky et coll : 1977) . Mais la phagocytose des TL ou d'autres cellules leucémiques peut être une fonction acquise lors de la transformation maligne. Yount et coll (1976) ont observé l'apparition de caractéristiques des macrophages dans un petit pourcentage de cellules d'un clone lymphoblastique B. Quant aux structures associées au reticulum endoplasmique, elles semblent liées à une anomalie des lymphocytes leucémiques (Stefani et coll : 1977) . De même la morphologie particulière de la membrane, la diminution de la mobilité de ses récepteurs sont en faveur d'un défaut au niveau de la membrane cellulaire.

La confirmation de la présence d'antigènes spécifiques sur les TL et leur recherche sur les lymphocytes de sujets normaux avec des techniques plus précises (immunofluorescence, marquage immunoenzymatique) sont actuellement en cours de réalisation et nous espérons qu'elles permettront de faire progresser cette question.

La mise au point d'un hétéroantisérum spécifiquement antilymphocytes B et l'étude des propriétés d'un hétéroantisérum anti TL nous ont permis d'abord l'étude des antigènes de différenciation des TL et de prouver l'appartenance de ces cellules à la lignée lymphocytaire B. Divers auteurs (Cawley et coll : 1978) ; Saxon et coll : 1978) ont rapporté des cas de leucémie à TL où les cellules malignes possédaient à la fois des caractéristiques des lymphocytes B et des lymphocytes T. De telles observations sont à rapprocher des cas de LLC dont les lymphocytes possèdent des caractères hybrides ou uniquement de type T (Brouet et coll : 1975 ; Hsu et coll : 1976). De même Hsu et coll (1974) ont rapporté un cas de lymphome malin dont les cellules portaient des caractéristiques des 2 lignées lymphocytaires.

Le champ d'application des hétéroantisérums antilymphocytes B ou T est large :

- identification des lymphocytes en suspension (Schmitt et coll : 1976) mais aussi sur coupes congelées (Alario et coll : 1978)

.../...

- Etude de la différenciation des lymphocytes B : la séquence d'apparition des divers marqueurs de surface (HBLA, Ig de membrane, antigènes HLA-DR, récepteurs pour le fragment Fc des Ig et pour le complément, formation de rosettes souris...) n'est pas encore bien connue chez l'homme.

- Etude de cellules dont l'origine est controversée (par exemple les cellules de Sternberg)

- Typage immunologique des syndromes lymphoprolifératifs aux côtés d'autres marqueurs : nous présentons (fig. 5) un exemple de lymphome malin dont les cellules étaient marquées par ABCS₁ avec la technique d'immunoperoxydase permettant d'associer sur la même préparation l'étude ultrastructurale et le typage de la prolifération. L'utilisation d'autres antisérums, antimonocytes (Greaves et coll : 1975 ; Stuart et coll : 1976) ou dirigés contre divers types cellulaires normaux ou pathologiques peut permettre d'étendre cette étude à d'autres syndromes prolifératifs. Un tel typage peut être un complément important à la classification des proliférations malignes, jusqu'alors essentiellement morphologique, et permettre de préciser à quels niveaux de différenciation prennent place ces proliférations.

- Enfin ces antisérums posent le problème de la signification des antigènes de différenciation et des antigènes associés aux cellules malignes.

CONCLUSIONS

=====

La leucémie à TL est actuellement une entité clinicopathologique bien définie. De nombreux travaux ont permis de la séparer progressivement des autres proliférations malignes des séries lymphocytaire ou monohistiocytaire avec lesquelles elle était fréquemment confondue. Son diagnostic, évoqué cliniquement le plus souvent devant une splénomégalie et une pancytopenie, est essentiellement morphologique. Il repose sur la caractérisation cytologique des TL et sur les aspects histologiques particuliers de l'infiltration des différents organes (moelle osseuse et rate surtout) par les cellules malignes.

Si les aspects cliniques et biologiques de la maladie sont bien connus, deux problèmes essentiels subsistent :

- Le premier d'ordre pratique est l'attitude thérapeutique devant la leucémie à TL
- Le deuxième plus théorique concerne la nature et l'origine du TL ainsi que les relations de la leucémie à TL avec les autres proliférations malignes.

Après avoir exposé les principales données de la littérature, nous avons présenté une série de 13 cas récents de leucémie à TL.

Chez tous les malades, la splénectomie a entraîné une nette amélioration de l'état sanguin. Le bénéfice le plus net concernait le nombre des plaquettes avec une augmentation de 258 % en moyenne chez les malades thrombopéniques. L'augmentation du chiffre des polynucléaires neutrophiles atteignait 171 % chez les malades neutropéniques : ce résultat nous semble intéressant en raison de l'incidence élevée des complications infectieuses dans la leucémie à TL et la bonne corrélation entre d'une part, la fréquence et la gravité de ces infections et d'autre part, la neutropénie. Enfin le taux d'hémoglobine chez les patients anémiques augmentait en moyenne de 20 % après l'intervention. La persistance ou l'apparition d'une anémie malgré la splénectomie évoque un trouble de production médullaire comme mécanisme dominant de cette anémie. L'étude isotopique révèle alors essentiellement une insuffisance érythropoïétique quantitative qui justifie l'emploi des androgènes. Le risque de voir augmenter l'incidence des complications infectieuses rend délicat l'emploi des corticoïdes dont l'efficacité d'autre part est discutée. Les indications de la chimiothérapie posent un problème difficile en raison de la résistance des TL à la chimiothérapie et des dangers d'une telle thérapeutique chez des malades pancytopéniques. Ce type de traitement nous semble proscrit avant la splénectomie ou s'il existe des arguments biologiques ou évolutifs en faveur d'une insuffisance médullaire marquée.

Dans les cas où il apparaît un syndrome prolifératif important avec passage massif

de TL dans le sang périphérique, une chimiothérapie pourrait se concevoir mais il reste à en préciser les modalités (et l'efficacité).

En raison de la fréquence peu élevée de la maladie, on conçoit l'intérêt d'une étude coordonnée au niveau de plusieurs centres pour mieux définir les modalités thérapeutiques et leur influence sur les complications et la durée de la survie.

De multiples travaux sur les aspects morphologiques des TL et sur leurs propriétés fonctionnelles et immunologiques ont essayé de préciser si la cellule anormale était un lymphocyte ou un monocyte. Le poids des arguments est actuellement en faveur de l'origine lymphocytaire B des TL mais il subsiste des controverses : certaines propriétés de la cellule se rencontrent plutôt dans la série monocyttaire, d'autre part il n'a pas été isolé d'équivalent "normal" du TL. Dans la deuxième partie de ce travail nous avons présenté l'apport des antisérums à l'étude des antigènes de membrane et à l'identification de la cellule pathologique.

L'obtention d'un hétéroantiserum pouvant reconnaître spécifiquement les lymphocytes B humains nous a permis de prouver l'existence sur tous les TL étudiés d'antigènes de différenciation caractéristiques de ces lymphocytes. Ces TL étaient porteurs d'autre part d'alloantigènes "HLA-DR" rencontrés à la fois sur les lymphocytes B et les monocytes. L'étude des propriétés d'un hétéroantisérums anti TL évoque la présence aux côtés des antigènes de différenciation des lymphocytes B d'autres groupes antigéniques peut être spécifiques des TL et en cours d'étude actuellement. La signification de ces antigènes "spécifiques" n'est pas encore connue : antigènes de différenciation propres à une sous-population de lymphocytes dont la prolifération maligne conduit à la leucémie à TL ? Ou antigènes apparus aux côtés d'autres modifications morphologiques ou fonctionnelles, lors de la transformation maligne elle-même d'un lymphocyte B sans caractéristique particulière ?

L'utilisation d'antisérums dirigés contre des lymphocytes normaux ou pathologiques peut être un apport intéressant dans le typage immunologique des syndromes lymphoprolifératifs ou dans la caractérisation de cellules dont l'origine est controversée. Ces antisérums peuvent participer d'autre part à l'étude des étapes de différenciation des lymphocytes B humains normaux. La détermination de la chronologie d'apparition des marqueurs de surface et l'étude de ces marqueurs à la surface des lymphocytes de syndromes lymphoprolifératifs ou de déficits immunitaires peuvent permettre de préciser à quels niveaux de la différenciation lymphocytaire prennent place les différentes proliférations malignes et être un apport

évident pour la classification de ces proliférations fondée jusqu'alors essentiellement sur les études morphologiques. Enfin ces antisérums posent le problème de la signification même des antigènes de différenciation et des antigènes associés aux cellules malignes.

Le Président de la Thèse

Monsieur le Professeur REVOL

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Lyon Sud

Vu et Permis d'imprimer

Lyon, 1^{er} 6 NOVEMBRE 1978

Professeur J. NORMAND

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Monsieur le Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. ALARIO, A., SCHMITT, D. & THIVOLET, J. (1978)
Etude cyto-immunologique des lymphocytes du granulome cutané sarcoï-
dosique (cellules extraites et coupes tissulaires).
Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 129c, 97.
2. ALBAHARY, C., RIPAULT, J., GUILLAUME, J., LEGRAND, P. et
MARTIN, S. (1970)
La réticulose histiolymphocytaire avec myélofibrose.
Presse Méd. 35, 1531.
3. AMOS, D.B., BASHIR, H., BOYLE, W., MAC QUEEN, M. &
TIILIKAINEN, A. (1969)
A simple microcytotoxicity test.
Transplant., 7, 220.
4. ANDAY, G.J., GOODMAN, J.R. & TISHKOFF, G.H. (1973)
An unusual cytoplasmic ribosomal structure in pathologic lymphocytes.
Blood, 41, 439.
5. BARKA, T. & ANDERSON, P.J. (1962)
Histochemical methods for acid phosphatase using hexazomium pararos-
samilin as coupler.
J. Histochem. Cytochem., 10, 741.
6. BARKER, C.R., BURNS, G.F., CAWLEY, J.C. & HAYHOE, F.G.J.
(1976)
IgM receptors on the surface of hairy cells of leukaemic reticuloendothe-
liosis (letter)
Lancet, i, 1303.
7. BEACHEY, E.H., HASHIMOTO, K. & BURKETT, L.L. (1969)
Histiocytic leukemia. Ultrastructure and phagocytic capacity of hairy cells.
Clin. Res. 17, 530.
8. BELDING, H.W., DALAND, G.A. & PARKER, F. (1955)
Histiocytic and monocytic leukemia. A clinical, hematological and patholo-
gical differentiation.
Cancer, 8, 237.

9. BERG , B. & BRANDT, L. (1970)
The cytology, distribution and function of the neoplastic cells in leukae-
mic reticuloendotheliosis.
Scand. J. Haematol., 7, 428.

10. BIANCO, C., PATRICK, R. & NUSSENZWEIG, V. (1970)
A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen an-
tibody complement complexes. I. Separation and characterization.
J. Exp. Med., 132, 702.

11. BIANCO, C., & NUSSENZWEIG, V. (1971)
Theta-bearing and complement-receptor lymphocytes are distinct popula-
tions of cells.
Science, 173, 154.

12. BILLING, J., TERASAKI, P., HONIG, R. & PETERSON, P. (1976)
The absence of B-cell antigen B₂ from leukaemia cells and lymphoblas-
toid cell lines.
Lancet, i, 1365.

13. BOIDIN, L., BOUSSNER, J., & DELZANT, O. (1942)
Un cas de réticulose leucémique.
Sang, 15, 305.

14. BOIRON, M., FLANDRIN, G., RIPAUT, J., LORTHOLARY, P.,
TEILLET, F., JACQUILLAT, C. & BERNARD, J. (1968)
Histiolymphocytose médullaire et splénique d'apparence primitive.
Nouv. Rev. Fr. Hemat., 8, 179.

15. BOLDT, D.H., SPECKART, S.F., Mc DERMOTT, R.P., NASH, G.S.
& VALESKY, J.E. (1977)
Leukemia Reticuloendotheliosis : "Hairy Cell Leukemia", Functional and
Structural Features of the Abnormal Cell in a Patient with Profound Leu-
kocytosis.
Blood, 49, 745.

16. BOURONCLE, B.A., WISEMAN, B.K. & DOAN, C.A. (1958)
Leukemic reticuloendotheliosis.
Blood, 13, 609.

17. BOURONCLE, B.A. (1978)
Treatment of Leukemic Reticuloendotheliosis (Hairy Cell Leukemia) in :
Proceedings of the XVII Congress of the International Society of Hemato-
logy, July 23-29, 1978, Paris-France (Abstract I, 103).

18. BOUZA, E., BURGALETA, C. & GOLDE, D.W. (1978)
Infections in Hairy-Cell Leukemia.
Blood, 51, 851.

19. BRANDA, R.F. (1976)

New Engl. Journ. of Med. 295, 1015.

20. BRAUNSTEIN, H. (1959)
Esterase in leukocytes.
J. Histochem. Cytochem. , 7, 202.

21. BROCHIER, J., ABOU-HAMED, Y.A., GUEHO, J.P. & REVILLARD J.P.
(1976)
Study of human T and B lymphocytes with heterologous antisera. I. Pre-
paration specificity and properties of antisera.
Immunol., 31, 749.

22. BROUET, J.C., FLANDRIN, G., SASPORTES, M., PREUD'HOMME,
J.L. & SELIGMANN, M. (1975)
Chronic lymphocytic leukaemia of T-cell origin. Immunological and Clini-
cal evaluation in 11 patients.
Lancet, II, 890.

23. BRUNNING, R.D., PARKIN, J. (1975 a)
Ultrastructural studies of parallel tubular arrays in human lymphocytes.
Amer. J. Path., 78, 59.

24. BRUNNING, R.D. & PARKIN, J. (1975 b).
Ribosome-lamella complexes in neoplastic hematopoietic cells.
Am. J. Pathol. 79, 565.

25. BURKE, J.S., BYRNE, G.E. & RAPPAPORT, H. (1974).
Hairy cell leukemia (Leukemic reticuloendotheliosis)
Cancer, 33, 1399.

26. BURNS, C.P. & HOAK, J.C. (1973)
Freeze-Etching, Scanning, and Thin-section Electron Microscopic
Studies of the "Hairy" Leucocytes in Leukemic Reticuloendotheliosis.
J. Natl. Cancer Inst., 51, 743.

27. BURNS, C.P., MACA, R.D. & HOAK, J.C. (1973)
Biochemical, morphological and immunological observations of leukemic
reticuloendotheliosis.
Cancer Res. , 33, 1615.

28. BURNS, G.F., FLEMANS, R.J., BARKER, C.R., CAWLEY, J.C.,
WORMAN, C.P. & HAYHOE, F.G.J. (1976)
Leukemic reticuloendotheliosis and "hairy cells".
New Engl. J. of Med., 295, 1015.

29. BURNS, G.F., CAWLEY, J.C., BARKER, C.R., GOLDSTONE, A.H.
& HAYHOE, F.G.J. (1977)
New evidence relating to the nature and origin of the hairy cell of leukae-
mic reticuloendotheliosis.
Brit. J. of Haematol., 36, 71.

30. CANTOR, H., & BOYSE, E.A. (1975)
Functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens I.
The generation of functionally distinct T-cell subclasses is a differentia-
tive process independent of antigen.
J. Exp. Med., 141, 1376.

31. CASTOLDI, G.L., ANZANEL, D. & SCAPOLI, G.L. (1978)
Cytochemical and Electron microscopic studies on hairy cells cultivated in peptide rich media.
In : Proceedings of the XVII Congress of the International Society of Hematology, July, 23-29, 1978, Paris-France (Abstract II, 957).
32. CATOVSKY, D. (1977)
Hairy cell leukaemia and prolymphocytic leukaemia.
Clinics Haematol., 6, 245-68.
33. CATOVSKY, D., PETTIT, J.E., GALTON, D.A.G., SPIERS, A.S.D. & HARRISON, C.V. (1974 a).
Leukaemic reticuloendotheliosis (hairy cell leukaemia) : a distinct clinico-pathological entity.
Brit. J. of Haematol., 26, 9.
34. CATOVSKY, D., PETTIT, J.E., GALETTO, J., OKOS, A. & GALTON, D.A.G. (1974 b)
The B-lymphocyte nature of the hairy cell of leukaemic reticuloendotheliosis.
Brit. J. of Haematol., 26, 29.
35. CATOVSKY, D., GALETTO, J., OKOS, A., MILIANI, E. & GALTON, D.A.G. (1974 c)
Cytochemical profile of B and T leukaemic lymphocytes with special reference to acute lymphoblastic leukaemia.
J. Clin. Path. 27, 767.
36. CATOVSKY, D., PAPAMICHAIL, M., OKOS, A., MILIANI, E. & HOLBOROW, E.J. (1975)
Formation of mouse red cell rosettes by "hairy" cells.
Biomedicine, 23, 81.
37. CATOVSKY, D., CHERCHI, M., OKOS, A., HEDGE, U. & GALTON, D.A.G. (1976)
Mouse Red-Cell Rosettes in B-lymphoproliferative Disorders.
Brit. J. of Haematol., 33, 173.

38. CATOVSKY, D. (1977)
Hairy cell leukaemia and prolymphocytic leukaemia.
Clin. Haematol., 6, 245-68.

39. CATOVSKY, D., SPERANDIO, P., O'BRIEN, M., CHERCHI, M. &
GALTON, D.A.G. (1977)
Phagocytic Potential of leukaemic B-lymphocytes.
Scand. J. Haematol., 19, 211.

40. CAWLEY, J.C., BURNS, G.F., WORMAN, C.P., GOLDSTONE, A.H.,
BARKER, C.R. & HAYHOE, F.G.J. (1978 a)
Hairy cells have monoclonal surface immunoglobulin, either of IgG type
or of multiple heavy chain isotypes. In : Proceedings of the XVII Congress
of the International Society of hematology, July, 23-29, 1978, Paris
France, (Abstract II, 957).

41. CAWLEY, J.C., BURNS, G.F., NASH, T.A., HIGGY, K.E., CHILD.,
J.A. & ROBERTS, B.E. (1978 b)
Hairy-Cell Leukaemia with T-cell Features.
Blood, 51, 61.

42. CAZAL, P. (1946)
La réticulose histiomonocytaire
1 vol., Masson et Cie, édit., Paris.

43. CRESSWELL, P. & GEIER, S.S. (1975)
Antisera to human B-lymphocyte membrane glycoproteins block stimula-
tion in mixed lymphocyte culture.
Nature, 257, 147.

44. CROIZAT, P. & REVOL, L. (1942)
La lymphose aleucémique splénomégaly.
J. Med., Lyon, 23, 103.

45. DAMESHEK, W. (1933)
Proliferative disease of the reticuloendothelial system. II Aleukemic reti-
culosis.
Folia Haematologica, 49, 64.

46. DANIEL, M.T., FLANDRIN, G., LEJEUNE, G., LISO, P. & LORTHOLARY, P. (1971)
I. Les estérases spécifiques monocytaires. Utilisation dans la classification des leucémies aigües.
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 11, 233.
47. DANIEL, M.T. & FLANDRIN, G. (1974)
Fine structure of abnormal cells in hairy cell (tricholeukocytic) leukemia, with special reference to their in vitro phagocytic capacity.
Laboratory Investigation, 30, 1.
48. DAVIES, T.E., WATERBURY, L., ABELOFF, M. & BURKE, P.J. (1976)
Leukemic reticuloendotheliosis
Arch. Intern. Med. 136, 620.
49. DEBUSSCHER, L., BERNHEIM, J.L., COLLARD-RONGE, E., GOVAERTS, A., HOOGE, R., LEJEUNE, F.J., ZEICHER, M. & STRYCKMANS, P.A. (1975)
Hairy Cell Leukemia : Functional, Immunologic, Kinetic, and Ultrastructural Characterization.
Blood, 46, 495.
50. DEEGAN, M.J., COSSMAN, J., CHOSNEY, B.T., SCHNITZER, B. (1976)
Hairy cell leukemia. An Immunologic and Ultrastructural Study.
Cancer 38, 1952.
51. DICKLER, H.B. & KUNKEL, H.G. (1972)
Interaction of aggregated gammaglobulin with B lymphocytes.
J. Exp. Med., 136, 191.
52. DI GUGLIELMO, C., MORELLI, A. & MAUREA, C. (1953)
Istioleucemia cronica.
Haematologica, 37, 1.

53. DOWNEY, H. (1938)
Monocytic leukemia and leucemic reticuloendotheliosis. In :
Downey, H. Handbook of Hematology. New York, Paul B. Hoeber, Inc,
1938, 2, 1275.
54. DUHAMEL, G. & GUERRA, L. (1966)
Un syndrome hématologique difficile à définir : la myélofibrose lymphoïde.
Etude nosologique de 6 observations.
Presse Médicale, 74, 585.
55. DÜLLMANN, J., WOLFHEKEL, U., DRESCHER, S. & HAUSMANN, K.
(1974)
Die Haarzellenhämoblastose ("hairy"cell leukemia)
Dtsch. Med. Wochenschr., 99, 859.
56. ESPINOUSE, D., TOURAINE, F., SCHMITT, D. & TOURAINE, J.L.
(1978 a)
Human B lymphocyte heteroantigens : direct evidence for specificities
not shared by monocytes.
Clin. Exp. Immunol. (in press)
57. ESPINOUSE, D., TOURAINE, J.L., SCHMITT, D. & REVOL, L.
(1978)
Specific anti Hairy cell and anti B cell antisera : demonstration of the
B-lymphocyte origin of hairy cells.
(soumis à publication)
58. EVANS, T.S. (1942)
Monocytic leukemia, general review of the subject,
Medicine, (Balt) 21, 421.
59. EWALD, O. (1923)
Die Leukämische Reticuloendotheliose
Deutsches Archiv. für Klinische Medizin, 142, 222.

60. FINKEL, H.E., DE MARTINO, J.F., FALDETTA, T.J., HOWE, R.C.,
ROGAN, K.M., SPIRO, R.C., KATAYAMA, I. & HUMPHREYS, R.E.
(1978)
Internal synthesis of p 29, 34 (HLA-D antigen) by Hairy Cell Leukemia
In : Proceedings of the XVII th Congress of the International Society of
Haematology, July 23-29, 1978, Paris-France, (abstract I, 370).
61. FLANDRIN, G., DANIEL, M.T., FOURCADE, M. & CHELLOUL, N.
(1973)
Leucémie à "Tricholeucocyte" (Hairy cell leukemia), Etude clinique et cy-
tologique de 55 observations.
Nouv. Rev. Fr. d'Hématol., 13, 609.
62. FLANDRIN, G., SEBAHOUN, G. & BERNARD, J. (1976)
Analysis of 111 cases of hairy cell leukemia. Clinical survey, prognosis,
treatment. In : 16 th International Congress of Hematology, Kyoto, Japan,
(abstract S-60).
63. FORNI, A., BARONI, M. & PACIFICO, E. (1971)
Chromosomal findings in case of leukemic reticuloendotheliosis.
Acta cyto. (Balt) 15, 173.
64. FROLAND, S., WISLOFF, F. & MICHAELSON, T.E. (1974)
Human lymphocytes with receptors for IgG, a population of cells distinct
from T and B lymphocytes.
International Archives of Allergy, 47, 124.
65. FU, S.M., WINCHESTER, R.J., RAI, K.R., & KUNKEL, H.G. (1974)
Hairy Cell Leukemia : Proliferation of a cell with Phagocytic and B-lym-
phocyte Properties.
Scand. J. Immunol., 3, 847.
66. GALTON, D.A.G., GOLDMAN, J.M., WILTSHAW, E., CATOVSKY, D.,
HENRY, K. & GOLDENBERG, G.J. (1974)
Prolymphocytic leukemia
Brit. J. Haematol. 27, 7.
- .../...

67. GHADIALLY, F.N. & SKINNIDER, L.F. (1972)
Ultrastructure of hairy cell leukemia
Cancer, 29, 444.
68. GOLDBERG, A.F., & BARKA, T. (1962)
Acid phosphatase activity in human blood cells.
Nature, 195, 297.
69. GOLDE, D.W., SAXON, A. & STEVENS, R.H. (1977a)
Macroglobulinemia and hairy cell leukemia.
N. Engl. J. Med. 296, 92.
70. GOLDE, D.W., STEVENS, R.H., QUAN, S.G. & SAXON, A. (1977 b)
Immunoglobulin Synthesis in Hairy Cell Leukaemia.
British Journal of Haematology, 35, 359.
71. GOLOMB, H.M., BRAYLAN, R. & POLLIACK, A. (1975)
"Hairy" cell leukemia (Leukaemic Reticuloendotheliosis) : a scanning
electron microscopic study of eight cases.
Brit. J. of Haematol., 29, 455.
72. GOLOMB, H.M., CATOVSKY, D. & GOLDE, D.
Hairy cell leukemia. A study of 71 patients in :
Proceedings of the XVII th Congress of the international society of hema-
tology, July 23-29, 1978, Paris-France (abstract I, 102).
73. GOMORI, G. (1953)
Chloroacylesters as histochemical substrates.
J. Histochem. Cytochem. 1, 469.
74. GORDON, J., SMITH, J.L. & ROATH, S. (1978)
Free Immunoglobulin inlight chain synthesis by neoplastic cells from six
cases of Leukaemic Reticulo endotheliosis.
Brit. J. Haematol. , 39, 150.
75. GOSSELIN, G.R., HANLAN, D.G. & PEASE, G.L., (1956)
Leukemic reticuloendotheliosis
Canadian Med. Assoc. J., 74, 886.

76. GOUYGOU, C., LE BEZU, M., POIRIER, J., PINAUDEAU, Y.,
BASCH, A. & DREYFUS, B. (1971)
Histiolymphocytose ou leucémie histiolymphocytaire avec localisations
encéphaliques. Etude anatomo-pathologique et neuropathologique d'un cas.
Ann. d'Ana. Path., 16, 309.
77. GRAHAM, R.C. & KARNOWSKY, M. J. (1966)
The early stages of absorption of impected horse radish peroxydase in the
proximal tubules of mouse kidney. Ultrastructural cytochemistry by a
new technique.
J. Histochem. Cytochem., 14, 291.
78. GRAY, J.D. & TAYLOR, S. (1953)
Acute systemic reticuloendotheliosis terminating as a monocytic leukemia,
Cancer, 6, 333.
79. GREAVES, M.F., & BROWN, G. (1973)
A human B lymphocyte specific antigen.
Nature, New Biology, 246, 116.
80. GREAVES, M.F., FALK, J.A. & FALK, R.E. (1975)
A surface antigen marker for human monocytes.
Scandin. J. Immunol., 4, 555.
81. GUPTA, S., GOOD, R.A. & SIEGAL, F.P. (1976)
Rosette formation with mouse erythrocytes : probable marker for human B
lymphocytes.
International Arch. of Allergy and Appl. Immunol., 49, 734.
82. GUPTA, S., GOOD, R.A., & SIEGAL, F.P. (1976)
Rosette formation with mouse erythrocytes II. A marker for human B
and non T lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol., 25, 319.

83. HAAK, H.L., DE MAN, J.C.H., HIJMANS, W., KNAPP, W. & SPECK, B. (1974)
Further evidence for the lymphocytic nature of leukaemic reticuloendotheliosis (Hairy-Cell Leukaemia)
Brit. J. of Haematol., 27, 31.
84. HABESHAW, J.A., STUART, A.E., DEWAR, A.E. & YOUNG, G. (1976)
IgM receptors on cells in Hodgkin's disease. (Letter)
Lancet, i, 916.
85. HADIDA, E., LAFFARQUE, P. & CHAMBON, Y. (1949)
Reticulo-histiocytose maligne leucémique.
Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 56, 360.
86. HAEGERT, D.G., CAWLEY, J.C., COLLINS, R.D., FLEMANS, R.J. & SMITH, J.L. (1974)
Leukaemic reticuloendotheliosis : a morphological and immunological study of four cases.
J. of Clin. Pathol., 27, 967.
87. HAYHOE, F.G.J. & QUAGLINO, D. (1958)
Cytochemical demonstration and measurement of leucocyte alkaline phosphatase activity in normal and pathological states by a modified azo-dye coupling technique.
Brit. J. of Haematol., 4, 375.
88. HAYHOE, F.G.J., QUAGLINO, D. & DOLL, R. (1964)
The Cytology and Cytochemistry of Acute Leukaemias.
M.R.C. Special Report Series N° 304, H.M. S.O., London.
89. HAYHOE, F.G.J., FLEMANS, R.J., BURNS, G.F. & CAWLEY, J.C. (1977)
Leucocyte alkaline phosphatase scores in Hairy Cell Leukaemia.
Brit. J. of Haematol., 37, 158.

90. HEDGE, U.M., WILLIAMS, E.D., LEWIS, S.M., SZUR, L., GLASS, H.I. & PETTIT, J.E. (1973)
Measurement of splenic red cell volume and visualization of the spleen with 99 m Tc.
J. of Nucl. Med., 14, 769.
91. HEYDEN, H.W. Von, WALLER, H.D., PAPE, G.R., BENÖHR, H.C, BRAUN, H.J., WILMS, K., RIEBER, E.P. & RIETHMÜLLER, G. (1976)
Haarzell-Leukämie.
Dtsch. Med. Wochenschr., 101, 3.
92. HIGGY, K.E., BURNS, G.F. & HAYHOE, F.G.J. (1977)
Discrimination of B, T and Null Lymphocytes by Esterase Cytochemistry.
Scand. J. Haematol., 18, 437.
93. HIGGY, K.E., BURNS, G.F. & HAYHOE, F.G.J. (1978)
Identification of the Hairy Cells of Leukaemic Reticuloendotheliosis by an Esterase Method.
Brit. J. of Haematol., 38, 99.
94. HSU, C.C.S., MARTI, G.E., SCHREK, R. & WILLIAMS, R.C. (1974)
Lymphocyte bearing B-and T-cell markers in patient with lymphosarcoma cell leukemia.
Clin. Immunol. Immunopathol., 3, 385.
95. HSU, C.C.S. (1976)
T and B lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia.
N. Engl. J. Med. 295, 505.
96. HUBER, C. & WIGZELL, H. (1975)
A simple rosette assay for demonstration of complement receptor-sites using complement-coated zymosan beads.
European J. of Immunol., 5, 432.

97. HUMPHREYS, R.E., MC CUNE, J.M., CHESS, L., HERRMAN, H.C., MALENKA, D.J., MANN, D.L., PARHAM, P., SCHLOSSMAN, S.F. & STROMINGER, J.L. (1976)
Isolation and immunologic characterization of a human B-lymphocyte specific, cell surface antigen.
J. Exp. Med., 144, 98.
98. ISHII, Y., KOSHIBA, H., UENO, H., MAEYAMA, I., TAKAMI, T., ISHIBASHI, F. & KIKUCHI, K. (1975)
Characterization of human B lymphocyte specific antigens.
J. Immunol. , 114, 466.
99. ISRAELS, M.C.G. (1953)
The reticuloses.
Lancet 2, 525.
100. JAFFE, E.S., SHEVACH, E.M., FRANCK, M.M. & GREEN, I. (1974)
Leukemic reticuloendotheliosis : presence of a receptor for cytophilic antibody.
Amer. J. of Med., 57, 108.
101. JAMES, G.W. & GOODWIN, A.R. (1964)
Leukemic Reticuloendotheliosis . Clinical and hematologic manifestations.
Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 75, 175.
102. JANSEN, J., HERMANS, J., REMME J., DEN OTTOLANDER, G.J. & LOPES CARDOZO, P. (1978)
Hairy Cell Leukaemia. Clinical Features and Effect of Splenectomy.
Scand. J. Haematol.
103. JONDAL, M., HOLM, G. & WIGZELL, H. (1972)
Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming non immune rosettes with sheep red blood cells.
J. Exp. Med., 136, 207.

104. KATAYAMA, I., LI, CY. & YAM, L.T. (1972)
Histochemical study of acid phosphatase isoenzyme in leukemic reticulo-
endotheliosis.
Cancer, 29, 157.

105. KATAYAMA, I., LI, CY. & YAM, L.T. (1972b)
Ultrastructural (cytochemical) demonstration of tartrate-resistant acid
phosphatase isoenzyme activity in "hairy cells" of leukemic reticuloendo-
theliosis.
Amer. J. of Pathol., 69, 471.

106. KATAYAMA, I., LI, C.Y. & YAM, L.T. (1972c)
Ultrastructural characteristics of the "hairy cells" of leukemic reticulo-
endotheliosis.
Amer. J. of Pathol., 67, 361.

107. KATAYAMA, I., NAGY, G.K. & BALOGH, Jr, K. (1973)
Light microscopic identification of the ribosome-lamella complex in
"hairy cells" of leukemic reticuloendotheliosis.
Cancer (Philad.), 32, 843.

108. KATAYAMA, I. & FINKEL, H.E. (1974)
Leukemic reticuloendotheliosis. A clinicopathologic study with review
of the Literature.
Amer. J. of Med. , 57, 115.

109. KATAYAMA, I., PECHET, L. & FINKEL, H.E.
Overdiagnoses of Hairy Cell Leukemia in : Proceedings of the XVII th
Congress of the International society of Hematology, July 23-29, 1978,
Paris-France (Abstract II, 958)

110. KHAN, A. & BURT, S.
Blood, 50, 222 (suppl. 1977).

111. KING, G.W., HURTUBISE, P.E., SAGONE, A.L., LOBUGLIO, A.F. & METZ, E.N. (1975)
Leukemic Reticuloendotheliosis. A study of the origin of the malignant cell.
The Amer. J. of Med., 59, 411.
112. LABAZE, J.J., MOSCOVIC, E.A., PHAM, T.D. & AZAR, H.A. (1972)
Histological and ultrastructural findings in a case of the Sezary syndrome.
J. Clin. Pathol. , 25, 312.
113. LEE, S.L., ROSENTHAL, N. & ROSENTHAL, R.L. (1969)
Reticulum cell leukemia. Clinical and Haematologic entity.
New York State J. of Med., 69, 422.
114. LEECH, J., ROY, R.M., FLEXNER, J.M., GLICK, A.D., WALDRON, J.A. & COLLINS, R.D. (1975)
Evidence for synthesis of surface immunoglobulin in leukemic reticulo-endotheliosis.
Blood, 46, 1037.
115. LENNERT, K. & ILLERT, E. (1959)
Die Häufigkeit der Gewebasmastzellen im Lymphknoten bei verschiedenen Erkrankungen. Frankfurt. Z. Path., 70, 121.
116. LENNERT, K., STEIN, H. & KAISERLING, E. (1975)
Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma .
Brit. J. Cancer, 31, suppl. II, 29.
117. LENNERT, K. (1978)
In : Malignant Lymphoma other than Hodgkin diseases.
Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1978.
118. LEVINE, P.H. & KATAYAMA, I. (1975)
The platelet in leukemic reticuloendotheliosis. Functional and morphological evidence of qualitative disorder.
Cancer, 36, 1353.

119. LEWIS, S.M., CATOVSKY, D., HOWS, J.M. & ARDALAN, B. (1977)
Splenic Red Cell Pooling in Hairy Cell Leukaemia.
Brit. J. of Haematol., 35, 351.
120. LI, CY., YAM, L.T. & LAM, K.W. (1970a)
Acid phosphatase isoenzyme in human leukocytes in normal and pathologic conditions.
J. of Histochem. and Cytochem., 18, 473.
121. LI, C.Y., YAM, L.T. & LAM, K.W. (1970b)
Studies of acid phosphatase isoenzymes in human leukocytes. Demonstration of isoenzyme cell specificity.
J. of Histochem. and Cytochem., 18, 901.
122. LI, C. Y., LAM, K.W. & YAM, L.T. (1973)
Esterases in human leucocytes.
J. Histochem. and Cytochem., 21, 1.
123. LOBUGLIO, A.F. (1976)
Leukemic reticuloendotheliosis : defined syndrome of an ill defined cell.
New Engl. J. of Med., 295, 219.
124. LÖFFLER, H., ROUX, A., FISCHER, J., DESAGA, J.F., PRALLE, H. & GRAUBNER, M.
Hairy cell leukämie. In : Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 18, pp 255-272. LÖFFLER, H., Ed. München : Lehmanns 1976.
125. MANES, J.L., & BLAIR, O.M. (1976)
Disseminated Mycobacterium Ransasii infection complicating Hairy Cell Leukemia.
JAMA, 236, 1876.
126. MARCHAL, G. (1955)
Les leucémies à monocytes.
Rev. Prat., 5, 2569.

127. MARIE, J.P., DEGOS, L. & FLANDRIN, G. (1977)
New Engl. J. of Med., 297, 1354 (letter)
128. MENDES, NF., MIKI, S.S. & PEIX INHO, Z.F. (1974)
Combined detection of human T and B lymphocytes by rosette formation
with sheep erythrocytes and zy mosan-C₃ complexes.
J. Immunol., 113, 531.
129. MITUS, W.J., MEDNICOFF, I.B., WITTELS, B. & DAMESHEK, W.
(1961)
Neoplastic lymphoid reticulum cells in the peripheral blood : a histoche-
mical study.
Blood, 17, 206.
130. NAEIM, F. & SMITH, G.S. (1974)
Leukemic reticuloendotheliosis.
Cancer, 34, 1813.
131. NAEIM, F., GOSSETT, T. & WALFORD, R.L. (1977)
Reactivity of the Merrit B. cell alloantiserums with hairy cells;
The New Engl. J. of Med., 296, 882.
132. NANBA, K., ITAGAKI, T. & IIJIMA, S. (1975)
Enzyme histochemical investigations of human malignant lymphomas.
Beitz. Path., 154, 233.
133. NANBA, K. & BRAYLAN, R.C. (1976)
New Engl. J. of Med., 295, 1015.
134. NANBA, K., SOBAN, E.J., BOWLING, M.C. & BERARD, C.W. (1977)
Splenic pseudosinuses and hepatic angiomatous lesions.
Am. J. Clin. Pathol., 67, 415.
135. OBERLING, C. & GUERIN, M. (1934)
Les réticuloses et les réticuloendothélioses.
Le Sang, 8, 892.

136. PADILLA, F. & SOLOFF, B.L. (1971)
Leukemic reticuloendotheliosis. Electron microscopy of circulating lymphoid cells.
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 11, 547.
137. PERLMANN, P., PERLMANN, H. & WIGZELL, H. (1972)
Lymphocyte mediated cytotoxicity in vitro. Induction and inhibition by humoral antibody and nature of effector cells.
Transplant. Rev., 13, 91.
138. PERNIS, B., FORNI, L. & AMANTE, L. (1970)
Immunoglobulin spots on the surface of rabbit lymphocytes.
J. Exp. Med., 132, 1001.
139. PETTIT, J.E., WILLIAMS, E.D., GLASS, H.I., LEWIS, S.M., SZUR, L. & WICKS, C.J. (1971)
Studies of splenic function in the myeloproliferative disorders and generalized malignant lymphomas.
Br. J. Haematol., 20, 575.
140. PLENDERLEITH, I.H. (1970)
Hairy cell Leukemia.
Canad. Med. Assoc. J., 102, 1056.
141. POLLIACK, A., LAMPEN, N., CLARKSON, B.D., DE HARVEN, E., BENTWICH, Z., SIEGAL, F.P. & KUNKEL, H.G. (1973)
Identification of human B and T lymphocytes by scanning electron microscopy.
J. of Exp. Med., 138, 607.
142. POLLIACK, A., LAMPEN, N. & DE HARVEN, E. (1974a)
Scanning electron microscopy of lymphocytes of known B and T derivation
In : Scanning Electron Microscopy 1974 (Part III), pp 673-682. 7th Annual Scanning Electron Microscope Symposium, Chicago.

143. POLLIACK, A., SIEGAL, F.P., FU, S.M., WINCHESTER, R., BENTWICH, Z., DE HARVEN, E. & CLARKSON, B.D. (1974b)
Scanning electron microscopy of leukemic lymphocytes.
Clin. Res., 22, 401 A.
144. POLLIACK, A., BRAYLAN, R. & GOLOMB, H. (1974 c)
Scanning electron microscopy of hairy cells in hairy-cell leukemia.
Lancet, 2, 1013.
145. PORTER, K. , PRESCOTT, D. , & FRYE, J. (1973)
Changes in surface morphology of Chinese hamster vary cells during the cell cycle.
J. of Cell. Biol., 57, 815.
146. POTTIER, M. (1972)
Contribution à l'étude des histiolymphtoses médullaires et spléniques de l'adulte, situation nosologique dans le cadre des réticuloses malignes : étude de 35 cas. Thèse Médecine, Paris.
147. PREUD'HOMME, F.L. & SELIGMANN, M. (1974)
Surface immunoglobulins on human lymphoid cells.
In : Progress in Clinical immunology (Ed) Schwartz, R.S. pp 121-174.
New York : Grune and Stratton.
148. RAI, KR., SAWITSKY, A. , CRONKITE, E.P., CHANANA, A.D., LEVY, R.N. & PASTERNAK, B.S. (1975)
Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.
Blood, 46, 219.
149. RAPPAPORT, H. (1966)
Tumours of the hematopoietic system. Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. III F, 8, 49.
150. REVOL, L., GUYON, J.M., FIERE, D., BRYON, P.A., AUDIGIER, J.C. et COURPRON, Ph (1971)
La splénectomie dans la leucémie lymphoïde chronique à forme de lymphose splénomégalyque aleucémique.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 11, 502.

158. SAXON, A., STEVENS, R.H., & GOLDE, D.W. (1978)
T lymphocyte variant of hairy cell leukemia.
Ann. of Intern. Med., 88, 323.
159. SCHEINBERG, M., BRENNER, A.I., SULLIVAN, A.L., CATHCART, E.S. & KATAYAMA, I. (1976)
The heterogeneity of leukemic reticuloendotheliosis, "hairy cell leukemia".
Evidence for its monocytic origin.
Cancer, 37, 1302.
160. SCHMITT, D., BROCHIER, J., REVILLARD, J.P. & THIVOLET, J. (1976)
Ultrastructural identification of human tonsil T lymphocytes by peroxidase conjugated anti- HTLA serum.
Experientia, 32, 1208.
161. SCHNITZER, B. & KASS, L. (1974)
Hairy cell leukemia.
Am. J. Clin. Pathol., 61, 176.
162. SCHNITZER, B. & HAMMACK, W.J. (1974)
B-lymphocyte nature of Hairy cells in Hairy-cell leukaemia.
Lancet, 2, 649.
163. SCHREK, R. & DONNELLY, W. J. (1966)
"Hairy" cells in blood of lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes.
Blood, 27, 199.
164. SCHREK, R., KNOSPE, W.H. & TROBAUGH, J.R., F.E. (1970)
Chromatin and other cytologic indices in chronic lymphocytic leukemia.
J. Lab. Clin. Med., 75, 217.

.../...

165. SELIGMANN, M., PREUD'HOMME, J.L. & BROUET, J.C. (1973)
B and T cell markers in human proliferative blood diseases and primary immunodeficiencies with special reference to membrane bound immunoglobulins.
Transplant. Rev., 16, 85.
166. SESHADRI, R.S., BROWN, E.J. & ZIPURSKY, A. (1976)
Leukemic reticuloendotheliosis. A failure of monocyte production.
New Engl. J. of Med., 295, 181.
167. SHEVACH, E., EDELSON, R., FRANCK, M., LUTZNER, M., & GREEN, I. (1974)
A human leukemia cell with both B and T cell surface markers. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 71, 863.
168. SIEGAL, F.P., & GOOD, R.A. (1977)
Human lymphocyte differentiation markers and their application to immune deficiency and lymphoproliferative diseases.
Clin. in Haematology, 6, 355.
169. SIEGENTHALER, P. (1970)
Leucémie réticulo-lymphocytaire.
Rev. Med. de la Suisse Romande, 90, 551.
170. SKARIN, A.T., DAVEY, F.R. & MOLONEY, W.C. (1971)
Lymphosarcoma of spleen.
Arch. Intern. Med., 127, 259.
171. SPRINGER, T.A., KAUFMAN, J.F., FIPHART, M., MANN, D.L., TERHORST, C. & STROMINGER, S. (1976)
Chemical and immunological characteristics of HLA-linked B lymphocyte allo-antigen.
Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology, 41, 387.

172. STACHER, A., WALDNER, R. & THEML, H. (1976)
(Kieler Lymphomgruppe) : Klinik der malignen Non-Hodgkin- Lymphome
entsprechend der kieler klassifikation : Lymphoplasmozytoides Lymphom
(LPL) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
In : Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. Hämatologie und
Bluttransfusion, Bd 18, pp 199-209. Löffler, H., Ed. München : Lehmanns
1976.
173. STEFANI, S., CHANDRA, S., SCHREK, R., TONAKI, H. & KNOSPE,
W.H. (1977)
Endoplasmic Reticulum-associated Structures in lymphocytes from patients
with chronic lymphocytic leukemia.
Blood, 50, 125.
174. STEIN, H. & KAISERLING, E. (1974)
Surface immunoglobulins and lymphocyte specific surface antigens on leu-
kaemic reticuloendotheliosis cells.
Clin. and Exp. Immunol., 18, 63.
175. STEINEMAN, R.M., & COHN, Z.A. (1973)
Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice I
Morphology, quantitation, tissue distribution.
J. Exp. Med., 137, 1143.
176. STUART, A.E., YOUNG, G.A. & GRANT, P.F. (1976)
Identification of human mononuclear cells by anti-monocyte serum.
Brit. J. of Haematol., 34, 457.
177. SYREN, E. & RAESTE, A.M. (1971)
Identification of blood monocytes by demonstration of lysozyme and peroxy-
dase activity.
Acta Haematologica, 45, 29.
178. TOURAINE, A. (1922)
Variétés cliniques de la LLC, formes spléniques pures lymphocytémiques
et splénocytémiques.
J. Med. Fr., 10, 427.

179. TOURAINE J.L., TOURAINE, F., KISZKISS, D.F., CHOI, Y.S. & GOOD, R.A. (1974)
Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol., 16, 503.
180. TOURAINE, J.L., HADDEN, J.W. & GOOD, R.A. (1977)
Sequential stages of human T lymphocyte differentiation.
Proc.Natl. Acad. Sci., USA, 74, 3414.
181. TRUBOWITZ, S., MASEK, B. & FRASCA, J.M. (1971)
Leukemic reticuloendotheliosis.
Blood, 38, 288.
182. TURPIN, F., LEJEUNE, F. & LORTHOLARY, P. (1976)
Inclusions tubulaires dans les lymphocytes d'une leucémie à tricholeucocytes.
Path. Biol.;, 24, 287.
183. UTSINGER, P.D., YOUNT, W.J., FULLER, C.R., LOGUE, M.J. & ORRINGER, E.P. (1977)
Hairy Cell Leukemia : B-lymphocyte and phagocytic properties.
Blood, 49, 19.
184. VAN FURTH, R. (1970)
Mononuclear Phagocytes.
Philadelphia, Davis, 1970.
185. VIALA, J.J., DECHAVANNE, M. & DEBOUZIE, M.T. (1975) a
Etude radioisotopique de l'anémie de la leucémie lymphoïde chronique.
Lyon Médical, 234, 427.
186. VIALA, J.J., DECHAVANNE, M., & PHARABOZ, C. (1975 b)
Une méthode rapide de mesure de l'absorption du fer : le test d'élimination urinaire du radio cobalt.
Lyon Médical, 234, 433.

187. VYKOUPIK, K.F., THIELE, J. & GEORGII, A. (1976)
Hairy cell leukaemia.
Virchows Arch. (Pathol Anat) 370, 273.
188. WAITZ, R., MAYER, S., BIGEL, P. & FITERNHAM-SAITO, A.
(1963)
Myeloscéléroses chroniques à forme lymphoïde.
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 3, 490.
189. WHITE, J.G. (1972)
Giant organelles containing tubules in Chediak Higashi lymphocytes.
Amer. J. Pathol., 69, 225.
190. WIEDERMANN, B., CHROBAK, L., KODOUSEK, R., INDRAK, K. &
KODOUSKOVA, V. (1978)
Contribution to the clinic and diagnosis of the so-called Hairy Cell Leukae-
mia (observations made in 45 patients)
In : Proceedings of the XVIIth Congress of the International Society of
Hematology, July, 23-29, 1978, Paris-France (Abstract II, 960).
191. WINCHESTER, R.J., FU, S.M., WERNET, P., KUNKEL, H.G.,
DUPONT, B. & JERSILD, C. (1975)
Recognition by pregnancy serums of non-HLA alloantigens selectively ex-
pressed on B lymphocytes.
J. Exp. Med., 141, 924.
192. YAM, L.T., LI, C.Y. & LAM, K.W. (1971)
Tartrate resistant acid phosphatase isoenzyme in the reticulum cells of
leukemic reticuloendotheliosis.
New Engl. J. of Med., 284, 357.
193. YAM, L.T., LI, C.Y. & CROSBY, W.H. (1971 b)
Cytochemical identification of monocytes and granulocytes.
Am. J. Clin. Pathol., 55, 283.

194. YAM, L.T., LI, C.Y. & FINKEL, H.E. (1972)
Leukemic reticuloendotheliosis. The role of tartrate resistant acid phosphatase in diagnosis and splenectomy in treatment.
Arch. Intern. Med., 130, 248.
195. YOUNT, W.J., UTSINGER, P.D., HUTT, L.M., BUCHANAN, P.D., KORN, J.H., FULLER, C.R., LOGUE, M. & PAGANO, J.S. (1976)
Subpopulations of human lymphoblastoid cell lines : correlation with the expression of surface receptors and content of Epstein Barr virus (EBV) genome.
Scand. J. Immunol., 5, 214.
196. ZIDAR, B.L., WINKELSTEIN, A., WHITESIDE, T.L., SHADDUCK, R.K. ZEIGLER, Z., SMITH, W.I., RABIN, B.S., KRAUSE, J.R. & LEE, R.E (1977)
Hairy Cell Leukaemia : seven cases with probable B-lymphocytic origin.
Brit. J. Haematol., 37, 455.
197. ZIPPIN, C., CUTLER, S.J., REEVES, W.J. & LUM, D. (1973)
Survival in chronic lymphocytic leukemia.
Blood, 42, 367.
198. ZUCKER-FRANKLIN, D. (1963)
Virus like particles in lymphocytes of patient with chronic lymphocytic leukemia
Blood, 21, 509.
199. ZUCKER-FRANKLIN, D. (1974)
The percentage of monocytes among "mononuclear" cell fractions obtained from normal human blood.
J. Immunol., 112, 234.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PRINCIPALES DONNEES ACTUELLES SUR LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES : PRESENTATION DE 13 CAS CLINIQUES

LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES : ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

<u>A. Etiologie</u>	page 6
I. Fréquence	page 6
II. Age	page 6
III. Sexe	page 7
IV. Facteurs étiologiques	page 7
<u>B. Circonstances de découverte et symptômes initiaux</u>	page 7
I. Symptômes liés à la pancytopenie	page 7
II. Douleurs spléniques	page 8
III. Dépistage par examens systématiques	page 8
<u>C. Signes d'examen</u>	page 8
I. La splénomégalie	page 8
II. L'hépatomégalie	page 8
III. Adénopathies	page 9
IV. Autres signes d'examen	page 9
<u>D. Signes hématologiques</u>	page 9
I. Sang périphérique	page 9
II. Moelle osseuse	page 16
III. Rate	page 17
IV. Etude histologique des autres organes	page 18

.../...

V. Cyto et Histo chimie	page 19
VI. Etude en microscopie électronique	page 23
<u>E. Données Biologiques</u>	page 25
I. Les Fonctions Hépatiques	page 25
II. L'électrophorèse des protéines	page 25
III. Autres données de laboratoire	page 25
<u>F. Evolution et Complications</u>	page 25
I. L'évolution	page 25
II. Les Complications	page 27
<u>G. Les problèmes de diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes .</u>	page 29
<u>H. Traitement</u>	page 34
I. Les moyens thérapeutiques	page 34
II. Les Indications thérapeutiques	page 34
PRESENTATION DE 13 CAS CLINIQUES	page 38
<u>A. Etiologie</u>	page 38
<u>B. Circonstances de découverte</u>	page 38
<u>C. Signes cliniques lors du diagnostic</u>	page 39
I. La Splénomégalie	page 39
II. L'hépatomégalie	page 39
III. Adénopathies	page 39
<u>D. Données biologiques</u>	page 40
I. Sang périphérique lors du diagnostic	page 40
II. Cytochimie	page 41
III. Etude morphologique	page 41

<u>E. Evolution</u>	page 42
I. Complications de la pancytopénie	page 42
II. Autres complications	page 44
<u>F. Traitement</u>	page 44
I. La splénectomie	page 44
II. Autres thérapeutiques	page 46
III. Résultat global	page 47
Tableau 1. (résumé des 13 cas)	page 49 à 53

APPORT DES ANTISERUMS A L'ETUDE DES ANTIGENES DE MEMBRANE DU TRICHOLEUCOCYTE ET A L'IDENTIFICATION DE LA CELLULE ANORMALE
--

INTRODUCTION	page 55
<u>A. Données actuelles sur la nature et l'origine du TL</u>	page 55
I. Les caractéristiques morphologiques et cytochimiques du TL	page 55
II. Les caractéristiques fonctionnelles du TL	page 56
III. Les caractéristiques immunologiques des TL	page 57
<u>B. Présentation de notre travail</u>	page 60
MATERIEL ET METHODES	page 62
<u>A. Préparation d'un antiserum hétérologue antilymphocytes B humains (ABCS = anti B-cell serum)</u>	page 62
I. Immunisation	page 62
II. Protocoles d'absorption	page 62
<u>B. Préparation d'un antiserum hétérologue antitricholeucocytes (AHCS : antihairy cell serum)</u>	page 63
I. Immunisation	page 63
II. Protocoles d'absorption	page 63

<u>C. Alloantiserum anti HLA-DR</u>	page 64
<u>D. Techniques d'étude utilisées</u>	page 64
I. Cytotoxicité	page 64
II. Inhibition de la formation de rosettes	page 64
III. Etude en microscopie électronique après marquage immunoenzymatique (Immunoperoxydase)	page 65
RESULTATS	page 67
<u>A. Etude de la spécificité du sérum antilymphocytes B (ABCS)</u>	page 67
I. Activité cytotoxique de ABCS ₁	page 67
II. Action de ABCS ₁ sur la formation des rosettes	page 68
III. Etude en microscopie électronique après marquage par l'immunoperoxydase	page 68
<u>B. Etude de l'activité de ABCS sur les tricholeucocytes</u>	page 69
I. Activité cytotoxique	page 69
II. Marquage immunoenzymatique	page 70
<u>C. Activité cytotoxique de l'alloantisérum anti HLA-DR</u>	page 70
D. Propriétés de l'antisérum anti-tricholeucocytes (AHCS)	page 78
I. Etude de AHCS en cytotoxicité	page 78
II. Action de AHCS ₁ sur la formation des rosettes	page 79
III. Etude de AHCS par la technique d'immunoperoxydase	page 79
DISCUSSION	page 87
CONCLUSIONS	page 92
BIBLIOGRAPHIE	page 96

